

La proyección social de los principales avances en la farmacología antimicrobiana del siglo XX

El caso de la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina

Elisabet Serés Escot

TESI DOCTORAL UPF / 2017

DIRECTOR DE LA TESI

Dr. Fèlix Bosch Llonch

**DEPARTAMENT DE CIÈNCIES EXPERIMENTALS
I DE LA SALUT**



El trabajo de esta tesis se ha realizado en la Fundación Dr. Antonio Esteve, siguiendo una de sus líneas de investigación sobre la repercusión social de la farmacología.

El apoyo de la Fundación Dr. Antonio Esteve y de su Patronato, ha sido clave en el desarrollo de este estudio.



Als meus pares i a la Maria

AGRADECIMIENTOS

El viaje que emprendí al empezar ha sido largo y con uno o dos baches, pero gracias a toda la gente que me he encontrado por el camino, ha merecido la pena, y mucho.

Los que me conocen de verdad saben que mis agradecimientos y alabanzas son escasas y suelen estar reservadas a aquellos que realmente han tenido un efecto positivo en mí o en los que me rodean. Así que sí estáis entre ellos, mis más sinceras gracias por todo.

En primer lugar, gracias a la Fundación Dr. Antonio Esteve y a su Patronato por brindarme la oportunidad de aprender constantemente. Gracias por su apoyo en esta nueva etapa profesional.

A María Farrés, Marc Aguilar, Cristina Bitlloch, Ester Gallego, Neus Martín-Gonzalvo y Adrián López (por el orden en que os conocí). Vuestro paso por la Fundación fue un golpe de aire fresco, me enseñasteis un par de cosas pero sobre todo os doy las gracias por apoyarme pero también por vuestro desparpajo y ganas de aprender. Ha sido un placer colaborar con vosotros.

A Sergi Erill, gracias por tus consejos y sabiduría. De mayor quiero ser como tú.

A Fèlix Bosch, gracias por tu tiempo, paciencia y lecciones. Pero sobre todo te agradezco el apoyo que me diste durante alguno de los baches del camino.

A mis amigos de toda la vida, Bárbara, Núria, Clara y Raúl, gracias por vuestras risas, las cenas interminables y vuestro apoyo, a veces con países y océanos de por medio.

A mi familia, Pere, Rosario, Marc, Natalia, Nahia i Pilar, gracias por enseñarme cómo una familia unida es capaz de superar cualquier contratiempo, por vuestros valores y vuestras risas. No hay tengo palabras por todo lo que os tendría que agradecer. Gracias por todo.

RESUMEN

La terapia antiinfecciosa fue uno de los avances farmacológicos más importantes durante la primera mitad del siglo xx. La arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina son tres de los primeros antimicrobianos que revolucionaron la farmacología antiinfecciosa. Este estudio analiza cuantitativamente y cualitativamente la difusión de la información de estos tres fármacos a través de la prensa diaria.

Se realizó una búsqueda de artículos sobre estos tres fármacos a través de las hemerotecas en línea de *The New York Times* (NYT), *The Times of London* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), en el periodo de principal uso terapéutico de cada fármaco. Se evaluaron cuantitativamente 165 artículos sobre la arsfenamina (ARS), 1313 sobre las sulfamidas (SD) y 1239 sobre la estreptomina (STR). La calidad científica de los registros divulgativos (28 ARS, 16 SD y 11 STR) se evaluó mediante el Índice de Calidad Científica (ISQ).

La mayoría de los artículos se publicaron durante los primeros años desde su disponibilidad terapéutica: 67,3% artículos sobre ARS entre 1910 y 1914, 53,0% SD entre 1939-1947, y 56,9% STR entre 1946-1952. El NYT publicó la mayoría de los artículos (44,2% ARS, 75,1% SD, 63,3% STR). En general, la información que recogieron los diarios abordó aspectos relacionados con “información general” (42,1%) y la “farmacología” (27,0%) de los compuestos, principalmente sobre “estudios clínicos” (27,7%) y su “forma o ruta de administración” (16,0%). Los artículos divulgativos sobre ARS obtuvieron un ISQ promedio de 57,8 sobre 100 (DE 14,2), 59,5 (DE 11,7) para los artículos de SD y 54,8 (DE 10,7) para los de STR.

La información sobre los primeros antimicrobianos se difundió ampliamente a través de la prensa diaria y la calidad de las noticias publicadas fue aceptable. El descubrimiento y uso terapéutico de arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina fueron avances

farmacológicos clave del siglo xx y tuvieron una repercusión relevante en la sociedad de la época.

Palabras clave: Agentes antiinfecciosos; Antibiótico; Arsenicales; Arsfenamina; Colorantes; Divulgación científica; Estreptomicina; Gerhard Domagk; Historia; Medios de comunicación; Paul Ehrlich; Quimioterapia; Selman A. Waksman; Sífilis; Sulfamidas; Tuberculosis.

RESUM

La teràpia antiinfecciosa va ser un dels avenços farmacològics més importants durant la primera meitat del segle xx. La arsfenamina, les sulfamides i l'estreptomicina són tres dels primers antimicrobians que van revolucionar la farmacologia antiinfecciosa. Aquest estudi analitza quantitativament i qualitativament la difusió de la informació d'aquests tres fàrmacs a través de la premsa diària.

Es va realitzar una cerca d'articles sobre aquests tres fàrmacs a través de les hemeroteques en línia de *The New York Times* (NYT), *The Times of London* (TTL) i *La Vanguardia* (LVG), en el període de principal ús terapèutic de cada fàrmac. Es van avaluar quantitativament 165 articles sobre l'arsfenamina (ARS), 1313 sobre les sulfamides (SD) i 1239 sobre l'estreptomicina (STR). La qualitat científica dels articles divulgatius (28 ARS, 16 SD i 11 STR) es va avaluar mitjançant l'Índex de Qualitat Científica (ISQ).

La majoria dels articles es van publicar durant els primers anys de la seva disponibilitat: 67,3% articles sobre ARS entre 1910 i 1914, 53,0% SD entre 1939-1947, i 56,9% de STR entre 1946-1952. El diari NYT va publicar la majoria dels articles (44,2% ARS, 75,1% SD, el 63,3% STR). En general, la informació recollida als tres diaris abordaven aspectes sobre "informació general" (42,1%) i relacionats amb la "farmacologia" (27,0%) dels compostos, principalment sobre "estudis clínics" (27,7%) i la seva "forma o ruta d'administració" (16,0%). Els articles divulgatius sobre ARS van obtenir un ISQ mitjà de 57,8 sobre 100 (DE 14,2), 59,5 (DE 11,7) pels article de SD i 54,8 (DE 10,7) pels de STR.

La informació sobre els primers antimicrobians es va difondre àmpliament a través de la premsa diària i la qualitat de les notícies publicades va ser acceptable. El descobriment i ús terapèutic de arsfenamina, les sulfamides i l'estreptomicina van ser avenços

farmacològics clau del segle XX i van tenir una repercussió rellevant en la societat de l'època.

Paraules clau: Agents antiinfecciosos; Antibiòtic; Arsenicals; Arsfenamina; Colorantes; Divulgació científica; Estreptomicina; Gerhard Domagk; Història; Mitjans de comunicació; Paul Ehrlich; Quimioteràpia; Selman A. Waksman; Sífilis; Sulfamides; Tuberculosi.

ABSTRACT

Anti-infective therapy was one of the most important pharmacological advances during the early twentieth century. Arsphenamine, sulfanilamides and streptomycin were among the first antimicrobials to revolutionize anti-infectious pharmacology. This study quantitatively and qualitatively analyzes the dissemination of information about these three drugs in newspapers.

We searched the online databases of The New York Times (NYT), The Times of London (TTL) and La Vanguardia (LVG) for articles on these three drugs published during the period of their main therapeutic use. We quantitatively evaluated 165 articles on arsphenamine (ARS), 1313 on sulfanilamides (SD) and 1239 on streptomycin (STR). The scientific quality of the most informative articles (ARS 10, 16 SD and 11 STR) was evaluated by means of the Scientific Quality Index (ISQ).

Most of the articles appeared within the first years from their availability: 67.3% articles on ARS between 1910 and 1914, 53.0% SD within 1939-1947, and 56.9% STR within 1946-1952. The NYT published most of the articles (44.2% ARS, 75.1% SD, 63.3% STR). In general, the information collected from the newspapers mainly included references to "general information" (42.1%) and aspects on "pharmacology" (27.0%) about these drugs, where information on "clinical studies" (27.7%) and the "form or route of administration" (16.0%) was more prevalent. The most informative articles on ARS had a mean ISQ score of 57.8 of 100 (SD 14.2), 59.5 (SD 11.7) for SD and 54.8 (SD 10.7) for STR.

Information on the first antimicrobials was widely disseminated in newspapers and the quality of the articles was acceptable. The discovery and therapeutic use of arsphenamine, sulfanilamides and streptomycin were key pharmacological advances of the twentieth century and had an important impact on the society of the day.

Keywords: Antibiotic, Arsenicals; Arsphenamine; Anti-infective agent; Chemotherapy; Dyes; Gerhard Domagk; History; Mass media; Paul Ehrlich; Scientific dissemination; Selman A. Waksman; Syphilis; Streptomycin; Sulfanilamide; Tuberculosis.

ÍNDICE

Resumen	ix
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 La importancia de los medicamentos	3
1.2 Los primeros antimicrobianos	6
1.3 La proyección social de los descubrimientos científicos	23
1.4 Justificación del trabajo	25
2 OBJETIVOS	27
2.1 Objetivos principales	29
2.2 Objetivos secundarios	31
3 MÉTODOS	33
3.1 Evolución histórica de los antimicrobianos	35
3.2 Selección de los medios de comunicación	37
3.3 Búsqueda y selección de registros	45
3.4 Análisis cuantitativo de los registros	57
3.5 Análisis cualitativo de los registros	61
3.6 Otras fuentes. el caso de la arsfenamina	65
3.7 Estadística	69
4 RESULTADOS	71
4.1 Evolución histórica de los antimicrobianos reflejada en Goodman & Gilman	73
4.2 Características de los fármacos de estudio	83

4.3	Evaluación de los métodos de análisis de la calidad científica	87
4.4	La arsfenamina	91
4.5	Las sulfamidas	107
4.6	Estreptomicina	123
4.7	Comparación de los fármacos	141
4.8	Otras fuentes sobre la repercusión social de la arsfenamina	149
5	DISCUSIÓN	151
5.1	Los antimicrobianos en Goodman & Gilman	155
5.2	Los antimicrobianos en la prensa diaria	158
5.3	Limitaciones y fortalezas	169
6	CONCLUSIONES	171
7	BIBLIOGRAFÍA	175
8	APÉNDICE	187

1

INTRODUCCIÓN

1.1 LA IMPORTANCIA DE LOS MEDICAMENTOS

La salud, poseerla o más bien carecer de ella, ha sido una de las principales preocupaciones de la humanidad a lo largo de la historia. En algunas de las civilizaciones más antiguas se recopilaron en distintos formatos los conocimientos y remedios utilizados para tratar las distintas dolencias, conocidas o imaginarias. Algunos ejemplos de estas compilaciones son: el *Ayurveda* (India, 6.000 años A.C.), el papiro de Ebers (Egipto, 1.550 años A.C.) y el *Huangdi Neijing* (China, entre 400 y 200 años A.C.).^{1,2}

Más adelante aparecieron otros tratados y farmacopeas que recogían las descripciones de plantas y su uso terapéutico, así como los conocimientos médicos de la época. Algunas de estas obras son: *De Materia Medica* de Dioscórides (s. I A.C.), *El Arte de Curar* de Galeno (s. I D.C.), el *Yami al-Mufradāt* o *Corpus simplicium medicamentarum* de Ib al-Baytar (s. XII) y el *Antidotarium* de Salerno (s. XII), entre otros.²

A pesar de que desde la antigüedad se conocieran algunos aspectos terapéuticos de las plantas, no fue hasta el siglo XIX cuando empezó el periodo de descubrimiento farmacológico más importante, en el que se inició el mayor proceso de descubrimiento y síntesis farmacéutica con el objetivo de combatir enfermedades hasta la fecha incurables (**Figura 1.1**).

Esta primera etapa de descubrimiento farmacológico empezó a principios de 1820 y terminó alrededor de 1935. Los compuestos que se descubrieron se clasifican en dos grupos, o generaciones de medicamentos. La primera generación incluye los alcaloides y algunos productos de origen orgánico e inorgánico. La segunda generación recoge los sueros, las vacunas, los antiparasitarios, los analgésicos y los primeros quimioterápicos.^{1,2}

¹En la actualidad el término *quimioterápico* se refiere a compuestos relacionados con el tratamiento oncológico. Sin embargo, a principios del siglo XX y en el

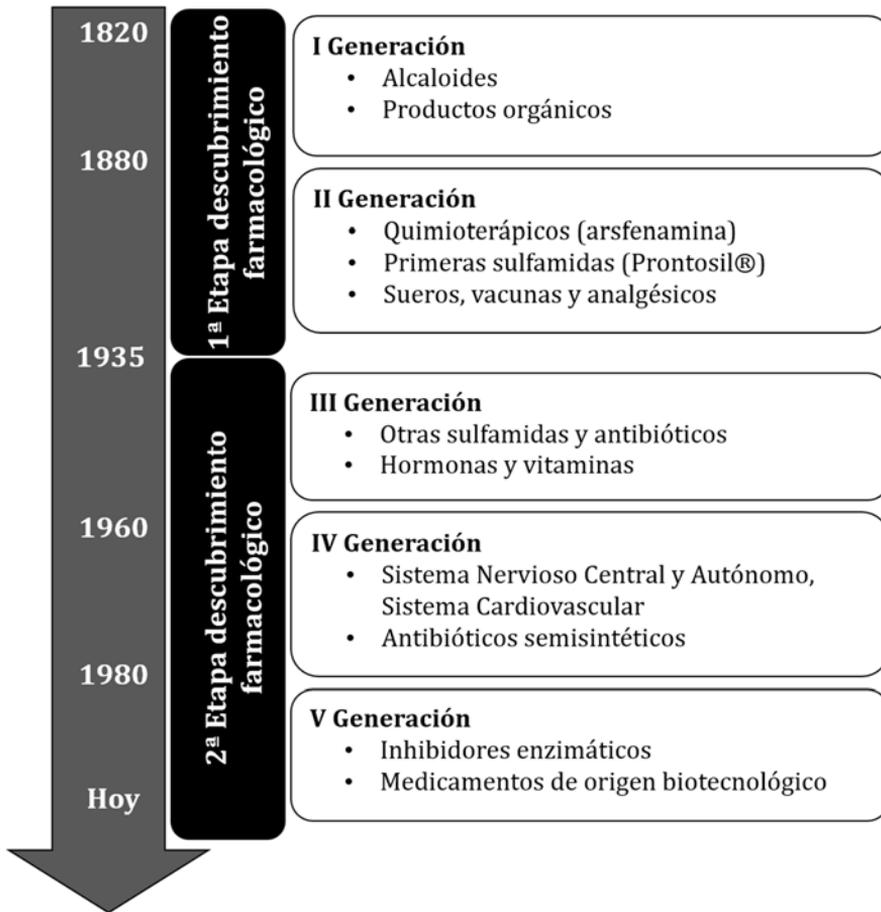


Figura 1.1. Cronología de las etapas de descubrimiento farmacológico y de las cinco generaciones de medicamentos descubiertos en cada etapa. Esquema modificado de Raviña.²

La segunda etapa de descubrimiento farmacológico, o como Raviña² la describe, la *Edad de Oro* del descubrimiento de fármacos, empieza

contexto de este estudio, el término se refiere a tratamientos farmacológicos obtenidos por síntesis química que en aquel momento se orientaron al tratamiento de enfermedades infecciosas. De ahí que el término *quimioterápico* inicialmente se refiriera a los primeros antimicrobianos.

en 1935 y se extiende hasta la actualidad. Esta segunda etapa incluye tres generaciones de medicamentos: la tercera, la cuarta y la quinta generación. La tercera generación (1930-1960) incluye otras sulfamidas, los antibióticos y sus derivados, las vitaminas, y las hormonas. La cuarta generación (1960-1980) incluye los antibióticos semisintéticos, los compuestos que actúan sobre el sistema nervioso central y el autónomo, los compuestos activos frente al Sistema Cardiovascular, etc. Y, finalmente, la quinta generación incluye los inhibidores enzimáticos y los medicamentos de origen biotecnológico, entre otros.

Si bien a lo largo de los siglos las farmacopeas han recogido los remedios y conocimientos curativos disponibles, fue en el siglo XX cuando se recopilaron los grandes tratados en terapéutica. Uno de los ejemplos más destacados es *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*³ en el que, a través de sus diferentes ediciones a partir de 1941, se recogen los distintos periodos y etapas de descubrimiento farmacológico del siglo XX. Además, este libro de referencia también detalla la evolución en la terapéutica de distintas enfermedades a través de sus recomendaciones.

1.2 LOS PRIMEROS ANTIMICROBIANOS

Los avances más importantes en el campo de la farmacología tuvieron lugar durante el siglo XX^{1,2} y sin duda, el primer avance y, posiblemente, el más importante fue la introducción de los antimicrobianosⁱⁱ en el arsenal terapéutico.⁴

A finales del siglo XIX ya existían algunos tratamientos de origen natural para tratar algunas enfermedades infecciosas, como la quinina contra la malaria y el aceite de Chaulmugra contra la lepra. Sin embargo, la síntesis de arsfenamina por parte de Paul Ehrlich en 1907, supuso la introducción de un nuevo paradigma en la investigación farmacológica. Más adelante, en 1932 Gerhard Domagk, siguiendo el trabajo de Ehrlich, introdujo la sulfanilamida en el arsenal terapéutico como el primer antibacteriano efectivo y relativamente seguro.² Diez años más tarde, Florey y Chain demostraron la eficacia de la penicilina,⁵ descubierta en 1928 por Alexander Fleming.⁶ Siguiendo la búsqueda racional de compuestos activos producidos por los mohos, Selman A. Waksman, y sus colaboradores, descubrieron la estreptomycin, el primer fármaco efectivo contra la tuberculosis.⁷ Si bien, los cuatro descubrimientos tuvieron un impacto terapéutico muy relevante, la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomycin comparten el hecho de que su descubrimiento o síntesis fue fruto de una investigación específicamente dirigida para a la obtención de compuestos activos contra gérmenes; el caso de la penicilina, fue ligeramente diferente en el sentido de que su descubrimiento en 1928 fue casual y hasta 1940 no se demostró su eficacia como antibiótico.

ⁱⁱ El término antimicrobiano (*antimicrobial*) se emplea en inglés para describir aquellas sustancias que destruyen o inhiben el crecimiento de bacterias. En este sentido la palabra en español más adecuada para describir esta acción sería antibiótico, se ha decidido continuar empleando la palabra antimicrobiano en un sentido más amplio para describir aquellas sustancias que destruyen o inhiben el crecimiento de bacterias y también de otros organismos.⁹¹

1.2.1 La arsfenamina

La arsfenamina fue el primer antiinfeccioso quimioterápico y el tratamiento que sustituyó al mercurio en el tratamiento de la sífilis a principios del siglo XX.^{8,9}

El investigador y profesor alemán Paul Ehrlich (Strehlen, Silesia, 1854; Hamburgo, Alemania, 1915) (**Figura 1.2**), su descubridor, realizó importantes aportaciones en distintos campos científicos, como la histología, hematología, inmunología, oncología, microbiología y farmacología.^{8,10,11} Entre estas aportaciones destaca la estandarización en la obtención del suero antidiftérico (1891), por el que le concedieron el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1908 junto al inmunólogo ruso Ilyá Méchnikov.¹⁰ Este hecho y la posterior formulación de su “teoría de las cadenas laterales” (1897) sentarían las bases de la inmunología moderna.¹²

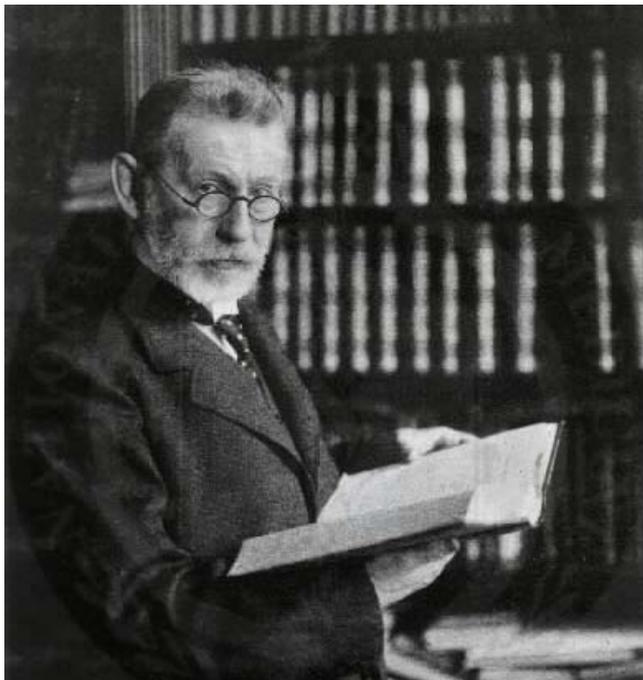


Figura 1.2. Paul Ehrlich. Cortesía de The National Library of Medicine.

Si bien Ehrlich realizó múltiples descubrimientos y aportaciones científicas, sin duda, la más importante fue la síntesis (1907), evaluación preclínica (1909) y clínica (1910) de la arsfenamina.

El origen de la arsfenamina se remonta al interés de Ehrlich por la tinción de tejidos durante su época como estudiante de doctorado en la Universidad de Liepzig.^{9,13} Años más tarde, ya como director de la Casa Georg Speyer, un instituto de investigación⁹, retomó el estudio de las interacciones entre las estructuras químicas de los colorantes y su reacción en los organismos vivos. Como resultado de sus investigaciones obtuvo la arsfenamina, un derivado del arsénico Atoxyl® farmacológicamente activo ante el *Treponema palladium*, la espiroqueta causante de la sífilis.^{8,10} Sin embargo, a pesar de que la arsfenamina se sintetizó en 1907, no fue hasta 1909 cuando Sahachiro Hata, un colaborador de Ehrlich, probó la eficacia de todos los derivados arsenicales sintetizados en el Instituto Speyer y descubrió el poder antisifilítico de la arsfenamina.¹⁰

La arsfenamina o arsenobenzol recibió varios nombres a lo largo del tiempo: como compuesto 606ⁱⁱⁱ, arsenobenzol o diaminodioxarsenobenzol, y finalmente se comercializó como Salvarsan®^{iv} (**Figura 1.3**).

En 1914, Ehrlich modificó la estructura química de la arsfenamina para mejorar sus propiedades en disolución y facilitar su administración. Así obtuvo la neoarsfenamina (**Figura 1.3**), conocida durante la fase de preclínica como compuesto 914 y finalmente como Neosalvarsan®, su nombre comercial.^{2,10}

ⁱⁱⁱ Compuesto 606, o simplemente 606, fue el nombre que recibió la arsfenamina en el momento de sus síntesis y que se mantuvo durante toda la fase clínica y preclínica del fármaco.

^{iv} Nombre comercial de la arsfenamina. Significa “*el arsénico que salva*”.

Tras la presentación de la arsfenamina en 1910,¹⁴ la prensa diaria y la comunidad científica acuñaron el término "bala mágica"^v para describir la actividad antisifilítica de la arsfenamina. El concepto de bala mágica se basaba en la idea de un compuesto inocuo para el huésped y tóxico para la espiroqueta.

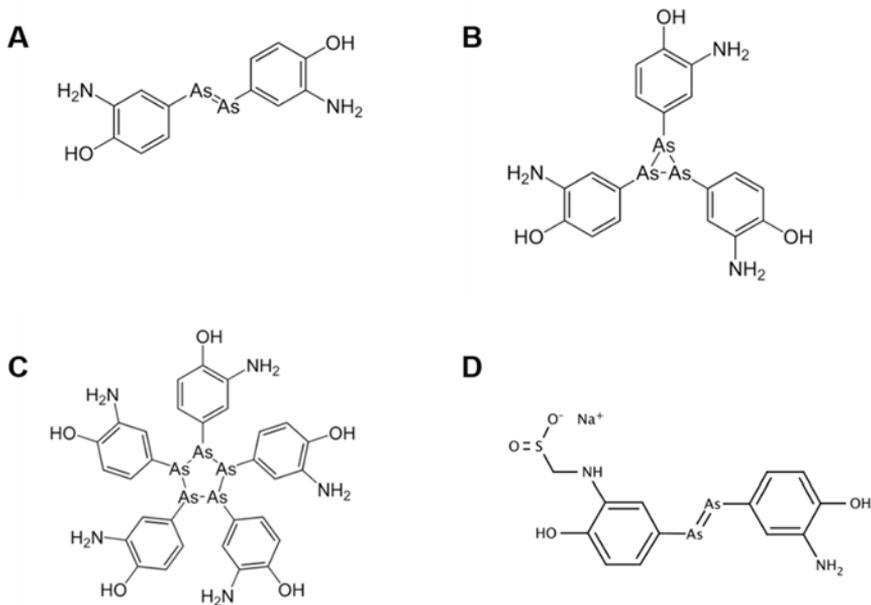


Figura 1.3. Estructura química de la arsfenamina (A) y de la neoarsfenamina (D) según Ehrlich. Lloyd et al.¹⁵ determinaron que la composición real de la arsfenamina era una combinación de estructuras heterocíclicas y de la estructura descrita por Ehrlich (A, B y C).

^v El concepto de *bala mágica* aplicado a la terapéutica fue acuñado por Ehrlich, entre otros, a partir del concepto descrito en la famosa ópera alemana *Der Freischütz* (en alemán *El cazador furtivo*) de Carl Maria von Weber. La ópera de Weber se basa en cuentos folklóricos de origen alemán en el que el Diablo, a cambio de un sacrificio, proporciona a los cazadores balas con poderes mágicos que siempre dan en el blanco y nunca erran.

Como era de esperar, los médicos que pudieron probar el nuevo medicamento llenaron las publicaciones científicas de elogios, incluso aquéllos que tuvieron que viajar a Alemania para conseguir los primeros lotes.

El éxito de la arsfenamina fue indudable pero también sufrió algunos contratiempos. Por un lado, hubo problemas relacionados con su administración, debido a la presencia de impurezas en los lotes iniciales, y a la toxicidad inherente del fármaco. Por otra, la solubilidad del fármaco (el inyectable debía prepararse siguiendo unas instrucciones muy precisas) así como su nueva ruta de administración (por vía intravenosa) añadieron dificultades y riesgos a su administración, y también algunas críticas.

Los elogios y las críticas se reflejaron en las publicaciones científicas, como el comentario de Meltzer en la revista *JAMA* de 1911: "el Salvarsán no es simplemente un recurso adicional para sífilis; marca una época en la medicina". Mientras, en el mismo año, en el *Boston Medical and Surgical Journal* (revista predecesora de *The New England Journal of Medicine*), el Salvarsán se describió como un mero aliado del tratamiento con mercurio.¹⁶

La política también influyó en el aprecio y el rechazo que experimentó la arsfenamina, sobre todo por su origen alemán. Su rechazo político fue un fenómeno particularmente marcado en Reino Unido y Francia durante la Primera Guerra Mundial. Los efectos secundarios del fármaco dieron nuevos argumentos a sus detractores y jugaron un rol importante en la divulgación de la arsfenamina.

En Gran Bretaña, Marshall¹⁷ argumentó que el Salvarsán "no es esencial para el tratamiento de la sífilis" y que "el trabajo y el ingenio empleado en su fabricación estaría mejor aplicado en la producción de grandes explosivos o gases venenosos, o cualquier otro medio para deshacerse de la cultura alemana". En Francia, Gaucher¹⁸ esperaba que los médicos franceses dejaran de utilizar el Salvarsán tras la

muerte de Ehrlich. En palabras del mismo Gaucher: “*Morte la bête, mort le venin*”^{vi}.

Sin embargo, en Estados Unidos el uso de la arsfenamina para tratar la sífilis tuvo grandes adeptos. En 1940 el Public Health Council en colaboración con la productora Warner Bros. comercializaron la película *Dr. Ehrlich's Magic Bullet* (**Figura 1.4**), como parte de una campaña para concienciar a la población sobre la importancia del fármaco y del tratamiento de la sífilis.¹⁹

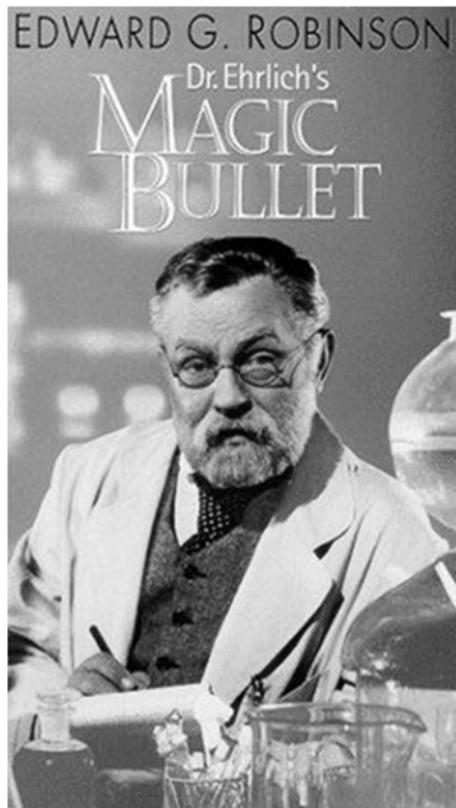


Figura 1.4. Cartel de la película *Dr. Ehrlich's Magic Bullet* (1940), dirigida por William Dieterle.

^{vi} Traducción al español: *Muerta la bestia, muerto el veneno.*

A pesar de los inconvenientes de la arsfenamina y posteriormente de la neoarsfenamina relativos a su toxicidad, el trabajo de Paul Ehrlich supuso un paso decisivo hacia el abordaje terapéutico de la sífilis ⁹, y sentó las bases tanto de la terapéutica antimicrobiana moderna como del proceso de descubrimiento farmacológico racional, que más tarde llevaría al descubrimiento de las sulfamidas y de la estreptomina.

En España, el primer arsenobenzol lo sintetizó y comercializó (1934) el Dr. Antonio Esteve i Subirana (1902-1979)²⁰, con el nombre de Neospirol® (**Figura 1.5**). El Dr. Esteve, que pertenecía a la quinta generación de farmacéuticos de Manresa, obtuvo este arsenical en el laboratorio que había fundado en 1930 cerca de la farmacia familiar.



Figura 1.5. Primer arsenobenzol comercializado en España, por Laboratorios del Dr. Esteve.

1.2.2 Las sulfamidas

Las sulfamidas como grupo terapéutico tienen como principal representante la sulfanilamida, el primer fármaco antibacteriano de origen sintético.

Si bien la sulfanilamida se hizo famosa gracias a su actividad antibacteriana en la década de 1930, la historia de su síntesis empezó 20 años antes.

El químico vienés Paul Gelmo (1879-1961), que en 1908 sintetizó y caracterizó la sulfanilamida como parte de su tesis doctoral, empleó el compuesto como colorante intermedio y no se percató de sus potencial antibacteriano.²¹ La sulfanilamida, patentada en 1908, quedó varios años en el olvido.

En los años 1930, Gerhard Johannes Paul Domagk (Lagow, Brandenburgo, 1895; Burberg, Alemania, 1964) (**Figura 1.6**) trabajaba para la división farmacéutica de Bayer, propiedad de I. G. Farbenindustrie en Eberfeld, Alemania, como director del Instituto de Patología experimental y Bacteriología (1927 – 1960).^{1,22,23} En él dirigía el análisis de la actividad antibacteriana de nuevos compuestos.²⁴ El primer compuesto activo que él y su equipo obtuvieron fue la crisoidina, activa frente a cultivos de estreptococos *in vitro*, pero inactiva *in vivo* en ratones.²⁴ La introducción de un grupo sulfonamida a la molécula revirtió los resultados; el nuevo compuesto no era activo *in vitro* pero sí *in vivo*.²⁵ A partir de este hallazgo, los químicos Fritz Mietzsch (1896-1958) y Josef Klarer (1898-1953), prepararon múltiples compuestos derivados de estas tinciones azoicas, consideradas como potenciales agentes con afinidad selectiva contra células bacterianas. En septiembre de 1932 sintetizaron la primera sulfamida, un colorante rojo identificado como compuesto *KI 695*, también conocido como sulfamido-crisoidina, 4'-sulfonamido-2-4-diamino-benceno, o Streptozon (nombre con el que Domagk, Mietzsch y Klarer lo patentaron)^{2,22-24}

(Figura 1.7). Su efectividad frente a infecciones por estreptococos *in vivo* en ratones quedó demostrada, por lo que Domagk inició y dirigió los primeros estudios clínicos con la sulfamidocrisoidina en Alemania. Cuando más tarde se demostró su eficacia frente a un amplio espectro de infecciones bacterianas, le cambiaron el nombre a Prontosil Rubrum®^{vii}.

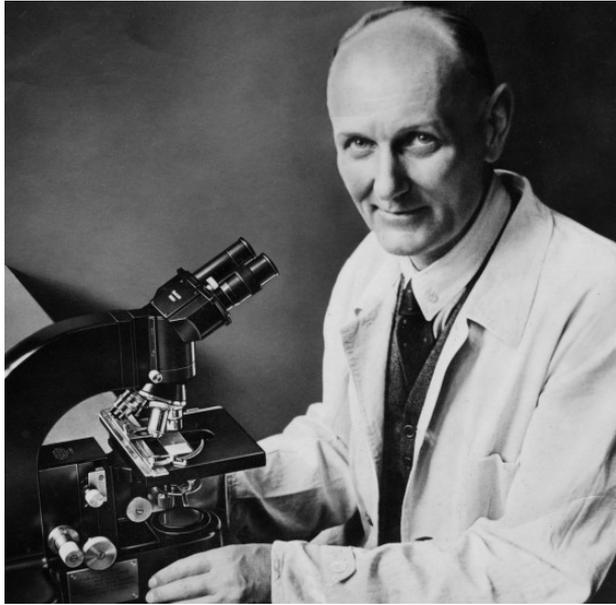


Figura 1.6. Gerhard Domagk.

Sin embargo, el estudio clínico que dio a conocer el Prontosil Rubrum® a nivel mundial fue el ensayo clínico dirigido por Leonard Colebrook (1883-1967) en el que trató a 38 pacientes con fiebre puerperal. El estudio se publicó en la revista *Lancet* en 1936.^{24,26}

En 1935, se comercializó el Prontosil Rubrum, en forma de comprimidos y en solución.²⁷

^{vii} Prontosil Rubrum® recibe el nombre de *rubrum* por su coloración roja.

Más tarde, en 1936, los químicos franceses Ernest Forneau (1872-1949) y su grupo de investigación en Química Terapéutica en el Instituto Pasteur, formado por Jaques y Thérèse Trefouel, Daniel Bovet y Federico Nitti, separaron el grupo triaminobenceno (causante de la coloración roja) de la sulfamidocrisoidina, obteniendo la sulfanilamida (**Figura 1.7**), la parte activa de la molécula, y demostrando que el Prontosil Rubrum® era un profármaco.²

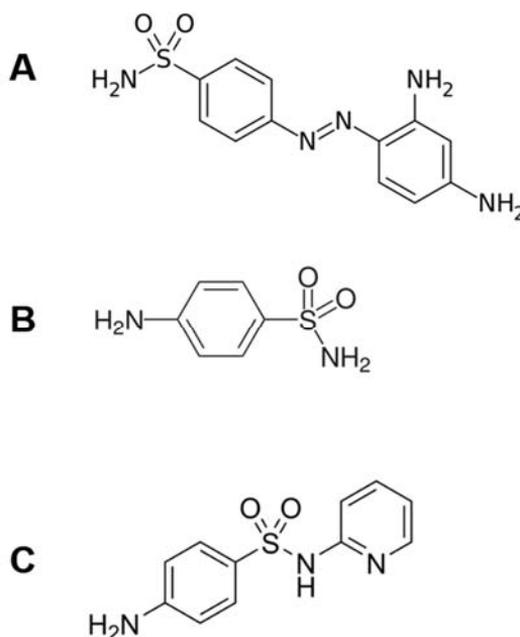


Figura 1.7. Estructuras químicas del Prontosil (A), la sulfanilamida (B) y la sulfapiridina (C).

La sulfanilamida, de nombre químico *p*-aminobencenosulfonamida (o amida del ácido sulfanílico), o Prontosil Album®, era la parte activa de la molécula inicial, desmintiendo a la vez la idea de que los grupos azo eran responsables de la efectividad antibacteriana.²

Si bien la sulfanilamida fue el primer metabolito activo de las sulfamidas, se sintetizaron multitud de derivados. La segunda sulfamida más importante fue la sulfapiridina, obtenida en Gran Bretaña y conocida popularmente como May & Baker 693 (M&B693). La fama mundial de este segundo compuesto se puede adjudicar a Winston Churchill, que contrajo una pulmonía en 1943 tras una visita al Norte de África y fue tratado con M&B693, anécdota que se recoge en su biografía.^{27,28}

Las primeras enfermedades tratadas con sulfamidas fueron la fiebre puerperal, la meningitis bacteriana, las neumonías, las infecciones causadas por estafilococos (infecciones típicas en heridas y quemaduras), gangrena gaseosa, disentería y gonorrea.²⁸ Por otro lado, las sulfamidas no quedaron exentas de provocar reacciones adversas; las más conocidas y comentadas fueron la hepatotoxicidad, la aparición del Síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis tóxica epidérmica.^{29,30}

El descubrimiento del Prontosil le valió a Domagk el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1939. Lamentablemente, debido a una nueva ley del régimen nazi, ningún alemán podía recibir el galardón y fue obligado a renunciar a él. Sin embargo, tras la Segunda Guerra Mundial, Domagk pudo recoger su diploma y la medalla del Premio Nobel, aunque no el premio económico asociado, que se había repartido para otros fines.^{24,31,32}

A pesar de que Paul Gelmo patentó la sulfanilamida en 1908, siempre existió la duda de si I. G. Farbenindustrie habría descubierto la existencia de dicha patente, y tras obtener la sulfamidocrisoidina en 1932, retrasó la publicación de los primeros resultados preclínicos hasta 1935 con el objetivo de ganar tiempo hasta que los derechos de la patente de Gelmo se terminaran en 1935. Evidentemente, I. G. Farbenindustrie justificó el retraso en base a la necesidad de validar adecuadamente las propiedades terapéuticas del Prontosil®.^{33,34} Sin embargo, en 1937 más de un centenar de empresas producían

variedades de la sulfanilamida; razón por la cual el Prontosil® no fue un éxito de ventas, a pesar de su importancia terapéutica.³⁴

Por otro lado, el éxito de las sulfamidas quedó ligado a su uso durante la Segunda Guerra Mundial (1939-1945). Durante la Primera Guerra Mundial, el 70% de las muertes se asociaron a la sepsis causada por heridas infectadas.²⁸ Durante la Segunda Guerra Mundial, el uso de las sulfamidas como primer tratamiento en heridas y quemaduras, en combinación con una mejora de la atención médica y de los avances en cirugía, permitieron reducir significativamente la mortalidad por sepsis.²⁸

La demostración de la eficacia de la penicilina como antibiótico de amplio espectro se publicó en 1940, y se convirtió en el compuesto de elección para tratar infecciones de origen bacteriano, por encima de las sulfamidas. A pesar de su demostrada efectividad, la producción de penicilina era muy lenta y limitada, por lo que el uso de las sulfamidas se perpetuó hasta 1945, cuando, tras la Segunda Guerra Mundial, los métodos de producción de la penicilina mejoraron y permitieron cubrir su demanda,²⁸ desplazando definitivamente el uso preferente de las sulfamidas en el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen bacteriano.

En España, como había sucedido con los arsenicales, fue el Dr. Antonio Esteve i Subirana quien obtuvo las primeras sulfamidas.²⁰ En 1937, en plena Guerra Civil, comercializó el Cromosulfol (**Figura 1.8**), una sulfamida de aplicación oftalmológica.



Figura 1.8. Sulfamida comercializada en por los Laboratorios Dr. Esteve.

1.2.3 La estreptomicina

La estreptomicina fue el primer antibiótico^{viii} efectivo contra la tuberculosis, además de ser el primer antibiótico importante en obtenerse mediante la búsqueda sistemática de compuestos activos producidos por mohos.

El principal descubridor de la estreptomicina fue Selman Abraham Waksman (Priluka, Kiev, 1888; Woods Hole, Massachusetts, 1973) (**Figura 1.9**). Waksman recibió su educación científica en el Departamento de Microbiología de la Universidad de Rutgers, en Nueva Jersey. Fue durante su época como estudiante cuando se aficionó a aislar los mohos a partir de diversas muestras de suelo.²⁴

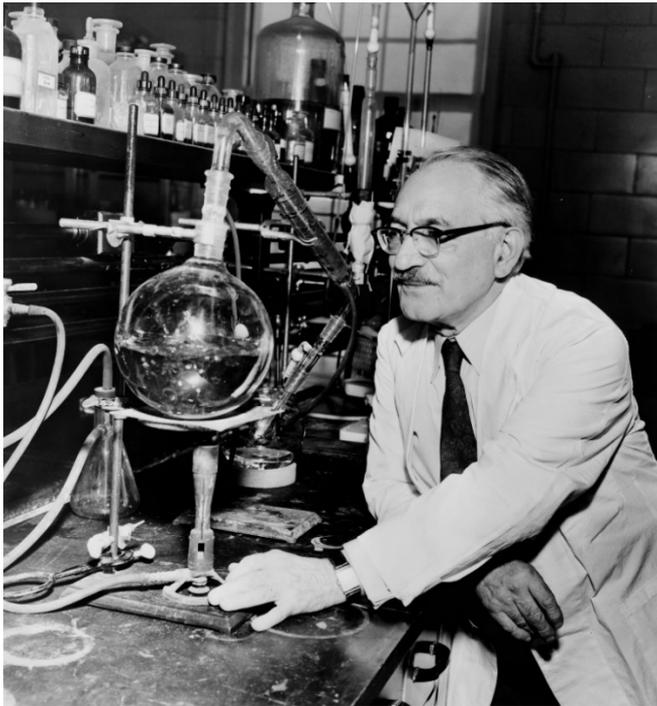


Figura 1.9. Selman A. Waksman.

^{viii} Waksman acuñó el término antibiótico para describir las sustancias con potencial antibacteriano que descubrió.

Tras doctorarse en Berkley, en 1918 volvió a Rutgers como profesor de bacteriología del suelo para el Departamento de Microbiología.³⁵ En 1923 se percató de la capacidad de los actinomicetos de inhibir el crecimiento de otras bacterias presentes en el suelo. Estos resultados fueron publicados pero pasaron desapercibidos.⁷

A partir de la década de 1930, y tras contactar con el US National Research Council y The American Trudeau Association,³⁵ Waksman centró sus investigaciones en la obtención de un compuesto activo contra la tuberculosis. Junto a su equipo, formado por estudiantes de doctorado, evaluaron la actividad antibiótica de múltiples actinomicetos, hasta que en noviembre 1943, su estudiante más reciente, Albert Schatz (Norwich, 1920; Filadelfia, 2005), descubrió que *Streptomyces griseus* producía un antibiótico muy potente, la estreptomicina^{7,36} (**Figura 1.10**). Waksman, Schatz y Elizabeth Bugie (otra de las colaboradoras) publicaron los resultados en 1944.⁷

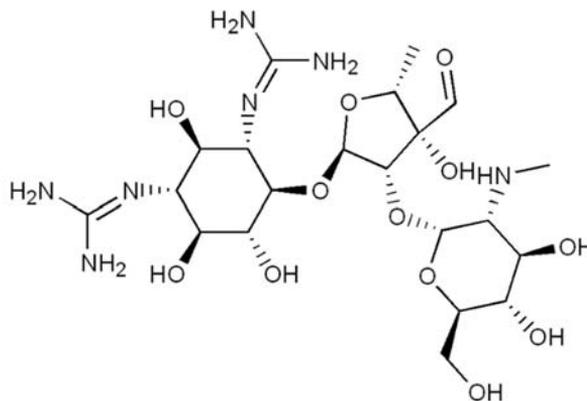


Figura 1.10. Estructura química de la estreptomicina.

En 1944 Waksman entregó muestras de estreptomicina a William Feldman y Corwin Hinshaw, investigadores de la Clínica Mayo y

especialistas en tuberculosis, para que evaluaran la eficacia preclínica de la estreptomina frente a la tuberculosis.^{37,38} La estreptomina fue el primer antibiótico aislado por Waksman que no resultaba tóxico en animales.⁷ Más tarde, los ensayos clínicos de la estreptomina empezaron en la Clínica Mayo. Los primeros resultados del ensayo clínico se publicaron en 1945.³⁸

Un año más tarde, en 1946, mientras en Estados Unidos se aprobó la comercialización de la estreptomina, en Reino Unido la situación era bien distinta. Debido a la escasez de estreptomina, (producida principalmente en Estados Unidos), y las limitaciones económicas para exportar el antibiótico tras la Segunda Guerra Mundial, el Medical Research Council creó un comité para dirigir los primeros ensayos clínicos con estreptomina en Reino Unido. Geoffrey Marshall, dirigió el comité, también formado por Phillip D'Arcy Hart y Austin Bradford Hill.³⁹⁻⁴¹ El ensayo clínico multicéntrico fue coordinado por Bradford Hill, Marc Daniels y Phillip D'Arcy Hart, en el que pacientes, de entre 15 a 30 años, con tuberculosis (miliar o pulmonar) recibían estreptomina (grupo tratamiento) o no (grupo control). Este ensayo fue el primero en que la asignación del tratamiento se aleatorizó, y se erigió como ensayo de referencia en el campo de la farmacología.³⁹⁻⁴¹ No fue hasta 1949 cuando Reino Unido aprobó la comercialización de la estreptomina.

Aunque la estreptomina se utilizó preferentemente como tratamiento de la tuberculosis, también se empleó para curar infecciones causadas por bacterias gramnegativas, como la brucelosis, la peste y la endocarditis bacteriana. Dado el rápido y, en muchas ocasiones, mal uso de la estreptomina, en seguida aparecieron cepas resistentes. Por ello, un nuevo fármaco, más potente, la isoniazida, se convirtió en el nuevo tratamiento de elección frente a la tuberculosis.

Los principales efectos adversos de la estreptomina son la ototoxicidad, la insuficiencia renal, daños fetales si se administra en mujeres embarazadas y la alteración de la flora intestinal.

Gracias al éxito de la estreptomina, Selman A. Waksman fue galardonado con el Nobel de Medicina y Fisiología en 1952. Sin embargo, el descubrimiento de la estreptomina también estuvo rodeado de polémica. Waksman trabajaba como consultor para Merck & Co, y al descubrir el potencial de la estreptomina solicitó en 1945, junto con Schatz, la documentación para patentarla. En septiembre de 1948 la oficina de patentes de Estados Unidos la aprobó. Sin embargo, el reparto de los royalties derivados de las ventas no quedaron bien establecidos, mientras el 80% de las ventas fueron para la construcción del Instituto de Microbiología en Rutgers, del que Waksman sería el director; y el 20% restante fue para Waksman, para expandir la investigación con la estreptomina incluso fuera de Rutgers.⁷ Pero tras el éxito en las ventas del nuevo antibiótico, Albert Schatz demandó a Rutgers y a Waksman por un reparto más equitativo de los royalties. El caso no llegó a los tribunales y Waksman aceptó reducir su porcentaje al 10%, Schatz se quedó con el 3%, y el 7% restante se repartió entre los 25 colaboradores que trabajaban en el laboratorio en el momento del descubrimiento.^{7,38}

A pesar de que las cepas de tuberculosis fueron adquiriendo resistencias frente a la estreptomina, sin duda el tratamiento que combinó estreptomina, isoniazida y PAS salvó millones de vidas.³⁶

En España, Antibióticos SA y la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA) comercialización de la estreptomina bajo la supervisión del Gobierno Español y la patente de Merck & Co.

1.3 LA PROYECCIÓN SOCIAL DE LOS DESCUBRIMIENTOS CIENTÍFICOS

La divulgación de nuevos descubrimientos científicos en la prensa no especializada es común hoy en día, pero a principios del siglo XX la divulgación de la eficacia terapéutica de los primeros antimicrobianos marcó un hito. Uno de los ejemplos es el diario *The New York Times*, que publicó varios artículos y notas sobre la arsfenamina, el primer tratamiento efectivo contra la sífilis.⁴²

Los primeros días de un fármaco no son siempre fáciles, independientemente de para qué se emplee. La historia de la terapia antimicrobiana está llena de ejemplos de la recepción de nuevos y valiosos descubrimientos. Por un lado, la rifampicina fue aceptada inmediatamente, mientras que el descubrimiento de la vancomicina generó dudas sobre su valor real debido su toxicidad potencial.

Si bien en la actualidad los nuevos descubrimientos científicos se plasman principalmente en las publicaciones científicas especializadas, es indudable el peso de los medios de comunicación en la percepción que la población tiene ante el nuevo hallazgo.

Como Marshall⁴³ describe, cuando los medios de comunicación cubren noticias sobre nuevos tratamientos con mucho entusiasmo en fases muy iniciales del proceso de investigación, también acaban generando muchas críticas, a la vez que crean falsas expectativas.

La arsfenamina, a pesar de su importancia en la terapéutica, recibió una recepción dispar y varios factores influyeron en la percepción que tuvo la población cuando ésta estuvo finalmente al alcance de todos, médicos y pacientes.

Paralelamente, a pesar de que la literatura científica proporciona un registro de todos los detalles importantes relacionados con estos

descubrimientos científicos, no siempre reflejan siempre cómo se introdujeron en la práctica clínica o su grado de aceptación cuando su uso se popularizó.

Es evidente que, a lo largo del siglo XX, los distintos descubrimientos farmacológicos modificaron la terapéutica. En las distintas ediciones del libro de referencia en farmacología *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* se plasman los cambios en las recomendaciones en el uso de fármacos. Estos cambios, que sin duda influyeron en las decisiones terapéuticas en la época, no se han analizado en el caso de los antimicrobianos.

Existe gran información sobre las investigaciones y publicaciones de los primeros antimicrobianos en relación al descubrimiento, evaluación y comercialización en la bibliografía científica. Sin embargo, se desconoce si sus aportaciones y postulados científicos se transmitieron, y en qué medida lo hicieron, en la sociedad de la época.

En este sentido, la prensa escrita es sin duda una de las fuentes de información más relevantes en la transmisión de nuevos avances científicos, así como una buena plataforma para analizar la percepción de la sociedad ante nuevos descubrimientos científicos.⁴⁴

La obtención de nuevos medicamentos es un proceso complejo, largo y costoso. A lo largo de dos siglos, tanto las estrategias de investigación como el origen de los fármacos han cambiado de manera sustancial. Por ello es importante conocer el proceso de descubrimiento, síntesis y comercialización de los principales medicamentos considerados claves en la historia de la terapéutica.^{1,33} Y sin duda también es importante conocer su proyección social.

1.4 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La relevancia científica del descubrimiento de los primeros antimicrobianos, y la falta de información exhaustiva sobre su divulgación social, son los principales argumentos que consideramos que justifican el estudio de la proyección social de los primeros antimicrobianos y especialmente de la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina.

En este análisis se ha descartado la evaluación de la penicilina por muy diversas razones. Principalmente porque constituyó el primer antibiótico de amplio espectro de referencia, y que se merecería una atención especial. Además, de no haber sido por su descubrimiento fortuito por parte de Fleming, la estreptomicina hubiera sido el primer antibiótico de la historia.

2

OBJETIVOS

Los objetivos principales y secundarios del estudio se describen a continuación, y se detalla asimismo el método que se empleará para resolver cada uno de ellos.

2.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Analizar la representación de los antimicrobianos a través del libro de referencia en farmacología *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*.

Se pretenden analizar los cambios en la estructura general de la clasificación farmacológica y la representación y peso de los antimicrobianos en las primeras cuatro ediciones del libro de referencia de Goodman y Gilman (1941, 1956, 1965, 1970). A partir de este análisis se obtendrá una visión histórica general de los primeros antimicrobianos del siglo XX.

2. Seleccionar el mejor método para evaluar la calidad científica de las noticias sobre salud publicadas en la prensa diaria.

Se evaluarán los distintos métodos disponibles para analizar la calidad científica de noticias publicadas en la prensa escrita.

3. Evaluar la repercusión del descubrimiento y disponibilidad de la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina mediante el análisis cuantitativo de los registros publicados en tres diarios de ámbito internacional en relación a estos tres compuestos.

Mediante búsquedas con palabras clave y un intervalo de fechas, se obtendrán los registros sobre los tres compuestos y sus derivados publicados en los tres diarios *The New York Times*, *The Times (of London)* y *La Vanguardia*. Posteriormente se analizará su contenido desde un punto de vista cuantitativo.

4. Analizar la calidad científica de los artículos considerados más divulgativos.

Se seleccionarán aquellos registros con una orientación claramente divulgativa y se analizará su calidad científica mediante el Índice de Calidad Científica descrito por Oxman et al.⁴⁵

5. Comparar los datos obtenidos de los principales antimicrobianos desde una perspectiva científica y según su proyección social.

Se confeccionará una tabla resumen de todos los datos revisados y obtenidos a partir de este estudio, a fin de analizar las principales similitudes y diferencias entre los antimicrobianos analizados.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a. Seleccionar aquellos antimicrobianos que marcaron un hito en la farmacología del siglo XX.

A través del análisis de la representación de los antimicrobianos en Goodman y Gilman, se seleccionarán los compuestos importantes dentro de sus respectivos grupos farmacológicos.

- b. Seleccionar tres diarios de gran tirada, con hemerotecas en línea y representativos de cada uno de los países evaluados, Estados Unidos, Gran Bretaña y España.

Se determinarán las características mínimas de los diarios y sus hemerotecas en línea, de las que se obtendrán los registros relativos a los tres fármacos. Se seleccionará un diario representativo por país.

- c. Analizar cuantitativamente los registros sobre cada uno de los 3 descubridores principales (Paul Ehrlich, Gerhard Domagk y Selman A. Waksman) y la concesión de sus respectivos Premios Nobel, publicados en los tres diarios de ámbito internacional seleccionados.

Mediante búsquedas con palabras clave y un intervalo de fechas, se obtendrán los registros sobre los tres descubridores y la concesión de su Premio Nobel publicados en los tres diarios seleccionados. Posteriormente se analizará su contenido desde un punto de vista cuantitativo.

3

MÉTODOS

3.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS ANTIMICROBIANOS

Los antimicrobianos pueden considerarse uno de los grupos farmacológicos de referencia. A lo largo del siglo XX se han descubierto diferentes fármacos de este grupo con muy diversas aplicaciones terapéuticas. Todo ello ha ido acompañado de la introducción de nuevos principios activos y el abandono de otros.

Para evaluar cómo la bibliografía científica había recogido dichos cambios, se analizaron las cuatro primeras ediciones del libro de referencia en farmacología *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (G&G)³ publicados en 1941, 1956, 1965 y 1970, respectivamente.

El análisis de cada edición consistió en la recopilación de información sobre la distribución de todos los grupos farmacológicos. Para ello se elaboró una base de datos una hoja de cálculo en la que se incluyó información relativa a todas las secciones y capítulos de cada volumen. La información sobre las secciones incluye el número total de secciones, el número de la sección (en números romanos), el título y número de páginas que ocupa. También se recopiló información sobre los capítulos incluidos en cada sección: el número total de capítulos, el número del capítulo (en números arábigos), el título y número de páginas que ocupa cada capítulo.

Las secciones y capítulos con información sobre antimicrobianos se analizaron exhaustivamente, incluyendo en la base de datos toda la información relativa a los grupos y subgrupos terapéuticos presentes en cada capítulo, como a la información relativa a los fármacos como: nombre del antimicrobiano, origen del compuesto, método de administración y principales indicaciones.

Paralelamente al análisis de las cuatro primeras ediciones de G&G, se obtuvieron las fechas de introducción y comercialización de los

principales fármacos a través de la literatura científica y de la base de datos en línea *Thomson-Reuters Integrity*.⁴⁶ Dicha información también se incluyó en la base de datos.

A partir del análisis de la información recopilada en los cuatro volúmenes el libro de referencia de G&G, se seleccionaron tres de los primeros antimicrobianos comercializados en base a su importancia histórica en el campo de la terapéutica. Los tres fármacos seleccionados fueron la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina. Se descartó la penicilina porque su

3.2 SELECCIÓN DE LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN

La evaluación de la repercusión social que tuvo la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina durante la primera mitad del siglo XX, se realizó mediante el análisis de la información publicada sobre estos tres fármacos en los medios de comunicación.

Los dos medios de comunicación y difusión masiva disponibles a principios del siglo XX fueron la prensa escrita y la radio. Si bien la radio es uno de los medios con mayor difusión, la prensa escrita dispone de bases de datos exhaustivas que recogen todas sus publicaciones de modo sistematizado y accesible. Por ello, ésta última fue la fuente seleccionada para recopilar los registros sobre la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina.

3.2.1 Prensa escrita

El descubrimiento, la comercialización y el empleo de la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina fueron acontecimientos de repercusión global. El presente análisis se limita al estudio desde tres medios publicados en tres países: España, Gran Bretaña y Estados Unidos. Para seleccionar una publicación representativa de cada país se establecieron unos requisitos mínimos y comunes, como se detalla a continuación.

Las publicaciones seleccionadas debían ser periódicos de difusión masiva, de tirada nacional, de ámbito general y su primer número publicado debía ser anterior a 1908^{ix}. Además, los periódicos debían

^{ix} En 1908 se concedió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a Paul Ehrlich y a Ilyá Metchnikoff. La arsfenamina se sintetizó en 1907 (por Alfred Bertheim, un químico orgánico) y la sulfanilamida en 1908 (por Paul Gelmo). Por ello, tanto la búsqueda de registros sobre la arsfenamina como de las sulfamidas empieza en 1908.

ser vigentes en la actualidad, con el fin de poder realizar otros estudios similares que implicaran otros fármacos de otras épocas. Se descartaron las publicaciones sensacionalistas o que pertenecieran a la prensa amarilla, muy comunes en Estados Unidos y Gran Bretaña, pero no en España.⁴⁷ La información sobre el ámbito y la tirada de los diarios por país se obtuvo tras consultar registros históricos y otras fuentes.⁴⁷⁻⁵²

En cuanto a su periodicidad y acceso, los periódicos debían publicarse diariamente (de lunes a sábado, o de lunes a domingo) y debían tener una hemeroteca con un registro exhaustivo, consultable y accesible en línea (de pago o gratuito) de todas sus publicaciones.

En la **Tabla 3.1** se resumen por país, los 10 diarios preseleccionados que cumplen los requisitos mínimos establecidos. Debido al elevado número de diarios estadounidenses publicados en 1908, se decidió seleccionar sólo aquellos con una tirada diaria igual o superior a 100.000 ejemplares. Adicionalmente se descartaron diarios como el *The Wall Street Journal* (de EE.UU.) y *The Financial Times* (Gran Bretaña) por ser de ámbito económico y empresarial.

Si bien los 10 diarios preseleccionados cumplen los requisitos mínimos y poseen registros históricos consultables en línea, el acceso a su hemeroteca, los motores de búsqueda que emplean y la calidad y cantidad de los resultados son muy distintos.

Tras consultar cada hemeroteca individualmente se descartaron 6 diarios por no poseer en línea todos los registros publicados desde 1908 (*Detroit News* y *Kansas City Star*); por utilizar motores de búsqueda que no permiten el uso de palabras clave (*Chicago Tribune*); y por el reducido número de resultados (*The Guardian* y *The Daily Telegraph*).

Tabla 3.1. Características principales de los 10 diarios preseleccionados y clasificados por país, que cumplen los requisitos mínimos para su empleo como fuente de registros históricos para el análisis de la repercusión social de medicamentos. Se incluye el año de su primera publicación y tirada a principios del siglo XX.

Diario, por país	Año publicación	Tirada (año)
EE.UU. ^a		
The ChicagoTribune	1847	162.338 (1908)
The Detroit News	1905	115.425 (1908)
The Kansas City Star	1855	135.456 (1908)
The New York Times	1857	100.000 (1908)
St. Louis Post Dispatch	1879	161.948 (1908)
Gran Bretaña ^b		
The Daily Telegraph	1855	230.000 (1910)
The Guardian	1821	40.000 (1910)
The Times (of London) ^c	1788 ^d	45.000 (1910)
España ^e		
ABC	1905	100.000 (1912) ^f
La Vanguardia	1881	80.000 (1903) ^g

^aPeriódicos de publicación diaria, con edición dominical, de ámbito general y con una tirada igual o superior a 100.000 ejemplares. La prensa amarilla queda excluida. Datos obtenidos de N.W. Ayer & Son's American Newspaper Annual de 1908.⁴⁸ ^bPeriódicos de publicación diaria, con edición dominical y de ámbito general. Datos obtenidos de Butler y Freeman.⁴⁹ ^c*The Times* no se publica en domingo. Sin embargo, existe una publicación dominical de la misma editorial, *The Sunday Times*, pero no posee una hemeroteca completa en línea. ^dOriginalmente fundado en 1785 como *The Daily Universal Register*. En 1788 se rebautizó como *The Times*. ^ePeriódicos de publicación diaria, con edición dominical, de tirada nacional y de ámbito general.⁵¹ ^fDatos obtenidos de Arias et al.⁵² ^gDatos obtenidos de Grupo Godó.⁵⁰

De los dos diarios estadounidenses restantes, *The New York Times* y el *St. Louis Post Dispatch*, se seleccionó el primero por ser el tercer diario nacional con más de tirada en EE.UU. en la actualidad⁴⁷.

Los dos diarios españoles seleccionados, el ABC y La Vanguardia, cumplen todos los requisitos mínimos, sus hemerotecas en línea son exhaustivas y gratuitas y sus motores de búsqueda permiten búsquedas por fechas y palabras clave. En igualdad de condiciones y a pesar de que el ABC poseía una tirada mayor que la Vanguardia a principios del siglo XX, se decidió seleccionar La Vanguardia por representar la realidad territorial de la repercusión de los tres fármacos en Catalunya.

Finalmente, los tres diarios seleccionados para la búsqueda de publicaciones sobre la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina fueron *The New York Times* (EE.UU.), *The Times (of London)* (Gran Bretaña) y *La Vanguardia* (España).

3.2.2 Hemerotecas en línea

The New York Times

La hemeroteca en línea de *The New York Times* (NYT)⁵³ recopila todas las publicaciones del diario (de lunes a domingo) desde 1851 hasta la actualidad.

Las principales características de la hemeroteca se resumen a continuación:

- a) Búsqueda: el motor de búsqueda permite búsquedas por fechas (individuales o periodos), y por palabras clave, tanto individuales como conjunto de palabras. Además, también permite la exclusión de términos durante la búsqueda.

- a) Visualización de resultados: se pueden ordenar por fecha o bien por relevancia. Los resultados se visualizan en forma de lista, en la que detalla el título del registro, el día de su publicación y las primeras líneas de la publicación. La visualización del registro completo se realiza a través de *Times Machine*, un visualizador interactivo, que incluye información sobre la autoría, el día de la semana de la publicación, la página del diario en el que aparece el registro y el número de páginas totales del diario.^x No existe reconocimiento OCR del texto.
- b) Acceso y uso: El acceso a la hemeroteca es gratuito. Sin embargo, la consulta y descarga en PDF de registros publicados entre 1923 y 1980 requieren una suscripción al diario y existe un límite mensual de 100 visualizaciones o descargas.

The Times

La hemeroteca en línea de *The Times*^{xi} (TTL)⁵⁴ recopila todas sus publicaciones desde 1785 hasta la actualidad. Si bien, TTL es una publicación diaria (lunes a sábado), no dispone de una edición dominical propia. Sin embargo, sí existe un periódico dominical, *The Sunday Times*, pero no está incluido en la hemeroteca.

^x Cuando se realizó la búsqueda de registros sobre la arsfenamina también se incluía información sobre el número de palabras y la sección donde se publicó el registro. Esta información ya no está disponible a través de *Times Machine*, la nueva interfaz de visualización.

^{xi}También conocido como *The Times of London*.

Las principales características de la hemeroteca se resumen a continuación:

- a) Búsqueda: El motor de búsqueda permite búsquedas por fechas (individuales o periodos) y por términos individuales, o conjuntos de palabras. El buscador no permite excluir términos.
- b) Visualización de resultados: Los resultados se pueden ordenar por fechas o bien por relevancia. Los registros se visualizan en forma de lista, en la que parece el título del registro, el día de su publicación y una pequeña porción de la parte superior de la publicación. Además, la lista de resultados incluye un breve recuento de las secciones donde se publicaron los artículos. Los registros se pueden visualizar con su aspecto original o bien, se puede leer el texto en formato simple (reconocimiento OCR). La visualización del registro también permite recabar información sobre el número de página en la que se publicó y el número total de páginas del diario. TTL tampoco incluye el recuento de palabras de sus registros.
- c) Acceso y uso: el acceso y el uso de la hemeroteca requieren de dos suscripciones: una suscripción de lector y una suscripción para acceder a la hemeroteca. No existe ningún límite en cuanto a la visualización y descarga de los registros. La descarga del registro se realiza en formato imagen (JPG) y el archivo descargado incluye toda la página en la que el registro se publicó.

La Vanguardia

La hemeroteca en línea de *La Vanguardia* (LVG)⁵⁵ recopila todas sus publicaciones de las ediciones diarias del periódico (lunes a domingo) desde 1881 hasta la actualidad.

- a) Búsqueda: se permiten búsquedas por fechas (individuales o periodos) y por términos individuales o conjuntos de palabras. El buscador también permite excluir términos, seleccionar la edición o suplemento del diario, mostrar únicamente las portadas e incluir o excluir los clasificados de los resultados de la búsqueda.
- b) Visualización de resultados: se pueden ordenar por fechas o bien por relevancia. Los resultados se visualizan en forma de lista, en la que parece el título del registro, el día de su publicación y día de la semana, la parte de la publicación en la que aparece el término empleado para la búsqueda y una miniatura de la página del diario. Además, todos los resultados se pueden descargar en PDF individualmente.
- c) Acceso y uso: el acceso y el uso de la hemeroteca de LVG son gratuitos.

3.3 BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE REGISTROS

La repercusión social de los tres grupos de fármacos, la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina, durante la primera mitad del siglo XX se analizó mediante el análisis cuantitativo y cualitativo de las noticias y menciones de dichos fármacos en los tres diarios seleccionados: el estadounidense *The New York Times* (NYT), el británico *The Times* (TTL) y el español *La Vanguardia* (LVG).

Todas las noticias, menciones y comentarios que se recopilaron a través de las distintas búsquedas se englobarán bajo el término *registro* a partir de este momento.

3.3.1 La arsfenamina

La búsqueda de registros sobre la arsfenamina incluye tanto los registros propios sobre la arsfenamina y sus derivados, como los registros sobre Paul Ehrlich, su descubridor, y el Premio Nobel que le fue concedido en 1908 por su aportación a la inmunología.

Palabras clave

Los términos empleados para realizar las distintas búsquedas se adecuaron tanto al idioma del diario (inglés en NYT y TTL, español LVG) como a la terminología común empleada durante la primera mitad del siglo XX.

En general, los términos empleados durante las búsquedas se refieren a los distintos nombres por los que se conocía a la arsfenamina, la sífilis (la enfermedad sobre la que actuaba la arsfenamina) y la concesión del Premio Nobel en 1908 a Paul Ehrlich, su descubridor.

Las palabras clave empleadas fueron:

- *606* (en^{xii}, es^{xiii}). Compuesto 606; nombre por el que se conocía a la arsfenamina antes de su comercialización.
- *914* (en, es). Compuesto 914; nombre por el que se conocía a la neoarsfenamina antes de su comercialización.
- *Ehrlich* (en, es). Paul Ehrlich, descubridor de la arsfenamina.
- *Magic bullet* (en). Bala mágica, apodo que recibió la arsfenamina y sus derivados.
- *Neo-salvarsan / neosalvarsan* (en, es). Nombre comercial de la neoarsfenamina, un derivado mejorado de la arsfenamina.
- *Neo-spirol* (es). Nombre comercial de la arsfenamina en España.
- *Remedy* (en). Remedio, referencia indirecta a la arsfenamina y sus derivados.
- *Salvarsan* (en, es). Nombre comercial de la arsfenamina.
- *Sífilis, avariosis y lúes* (es). Términos sinónimos de sífilis.

En los tres diarios (NYT, TTL y LVG) se usaron los términos *Ehrlich* y *Salvarsan*, de manera individual, conjunta o, en combinación con otras palabras clave.

Los términos específicos utilizados en NYT y TTL fueron: *606*, *914*, *magic bullet* y *remedy*. En LVG, se combinaron los términos *Ehrlich* y *Salvarsan*, con las palabras clave *Neosalvarsan*, *Neo-spirol*, *606*, *914*, *avariosis*, *lúes* y *sífilis*.

Las palabras clave *syphilis* (en), *arsphenamine* (en) y *arsfenamina* (es) no se usaron durante las búsquedas por no ser términos de uso común en los diarios consultados.

Paralelamente y como homenaje al centenario de la muerte de Paul Ehrlich, también se realizó una búsqueda de registros sobre la

^{xii} en. English. Término empleado en las búsquedas en inglés (NYT y TTL).

^{xiii} es. Español. Término empleado en las búsquedas en español (LVG).

concesión del Premio Nobel en 1908 y sobre su muerte mediante las palabras clave: *Ehrlich*, *Nobel* y *dead/death*.

Periodo de búsqueda

La búsqueda de registros se limitó entre el 1 de enero de 1908, año en que concedieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a Paul Ehrlich, y el 31 de diciembre de 1949, fin de la década en la que la penicilina sustituyó a la arsfenamina en el tratamiento de la sífilis.

Criterios de selección de los registros

La búsqueda de registros sobre la arsfenamina y sus derivados a través de las tres hemerotecas (NYT, TTL, LVG) mediante el uso las palabras clave y el periodo de tiempo establecido, obtuvo un total de 1.235 registros, como se detalla en la **Figura 3.1**. De ellos, 465 pertenecían al NYT, 350 a TTL y 420 a LVG. De estos registros se disponía principalmente del título y en algunos casos de las primeras líneas de la noticia.

Teniendo en cuenta las particularidades de cada una de las bases de datos, se realizó un primer cribado y se seleccionaron aquellos registros en cuya información visible aparecía el nombre de Paul Ehrlich, referencias a la arsfenamina en cualquier de sus formas (Salvarsán®, Neosalvarsán®, 606, 914, etc.), referencias a avances médicos, o al Premio Nobel.

Se excluyeron los registros sobre otros Ehrlich y menciones a otros descubrimientos de Ehrlich no relacionados con la arsfenamina (p.e. estudios sobre cáncer, suero de Friedman, etc.).

Este primer cribado llevó a considerar un total de 279 (22,6%) registros, de los que 73 (15,7%) pertenecían al NYT, 50 (14,3%) a TTL y 156 (37,1%) a LVG. Tras su su lectura completa se realizó el segundo cribado, en el que se excluyeron los anuncios, anuncios por palabras e índices de diarios, por no contener información que

podiera ser considerada valiosa sobre la arsfenamina o su descubridor. Ello redujo el número de registros a un total de 165 (59,1% sobre la primera selección), 73 (100%) en el NYT, 48 (96,0%) en TTL y 44 (28,2%) en LVG, que se sometieron a un análisis cuantitativo. De los 165 registros analizados, se seleccionaron 28 (17,0%) registros con información sobre la arsfenamina y sus derivados con una orientación claramente divulgativa (tercer cribado). Estos registros se sometieron a un análisis cualitativo.

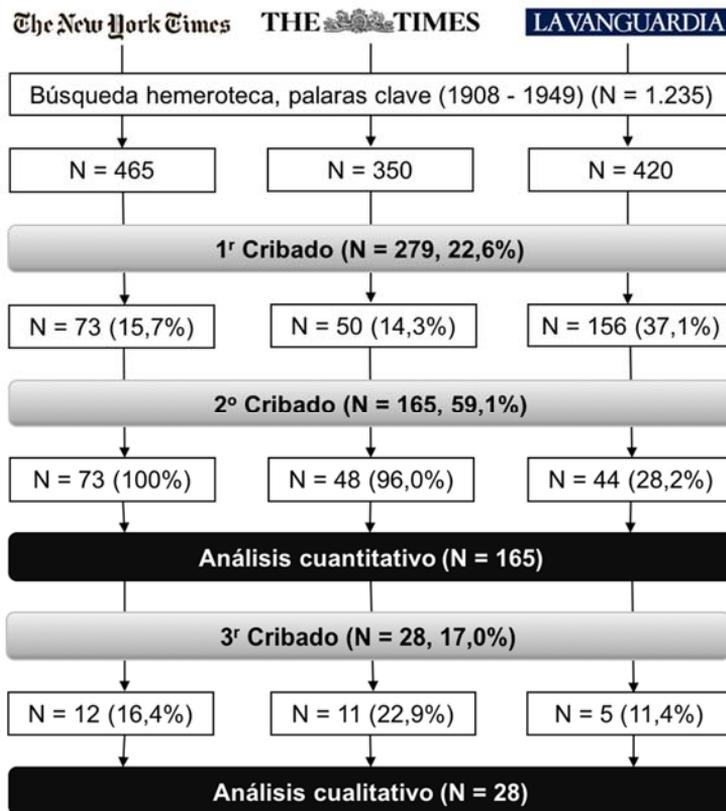


Figura 3.1. Resumen de la búsqueda, selección y análisis de registros sobre la arsfenamina obtenidos a través de las hemerotecas de *The New York Times*, *The Times* y *La Vanguardia*. Porcentajes calculados en base al número de registros de cada diario antes y después de los cribados y análisis.

3.3.2 Las sulfamidas

La búsqueda de registros sobre las sulfamidas incluye tanto los registros propios sobre los distintos compuestos que engloba el término sulfamida, como los registros sobre Gerhard Domagk, su descubridor, y el Premio Nobel en Medicina que le fue concedido en 1939 por el descubrimiento del Prontosil®, el precursor de la sulfanilamida.

Palabras clave

Los términos empleados para realizar las distintas búsquedas se adecuaron tanto al idioma del diario (inglés en NYT y TTL, español LVG) como a la terminología empleada durante el siglo XX.

Las palabras clave empleadas fueron:

- *Domagk* (en, es). Gerhard Domagk, descubridor del prontosil.
- *Prontosil* (en, es). Nombre comercial de la sulfamido-crisoidina, compuesto descubierto por Gerhard Domagk, que le valió el Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1939. Su compuesto activo es la sulfanilamida.
- *Sulfa/s* (en, es). Término genérico por el que se conocían a las sulfamidas.
- *Sulfa drugs / sulpha drugs* (en). Término genérico por el que se conocían a las sulfamidas.
- *Sulfamida* (es). Término que engloba a todos los compuestos derivados directamente de la sulfanilamida.
- *Sulfanilamide / sulphanilamide* (en). Representante principal de las sulfamidas. Compuesto activo del prontosil.
- *Sulfonamida/s* (es). Término sinónimo de sulfamida/s.
- *Sulphonamide/s* (en). Término sinónimo de sulfamidas. En el NYT, el mismo término engloba los primeros fármacos contra la lepra, que derivan químicamente de las sulfamidas.

Debido a la especificidad de las palabras clave seleccionadas no fue necesario refinar las búsquedas mediante la combinación de términos.

Tampoco fue necesario realizar búsquedas mediante el uso de los nombres comerciales de las distintas sulfamidas, debido a que el término en inglés más popular en la época para referirse a este conjunto de compuestos era simplemente *sulfas* o *sulfa drugs*.

Paralelamente, también se realizó una búsqueda de registros sobre la concesión del Premio Nobel en Medicina y Fisiología a Gerhard Domagk en 1939 por el descubrimiento del Prontosil® mediante las palabras clave: *Domagk* y *Nobel*.

Periodo de búsqueda

La búsqueda de registros se limitó entre el 1 de enero de 1908, año en que Paul Gelmo descubrió la sulfanilamida, y el 31 de diciembre de 1979, fin de la década en la que las sulfamidas fueron en gran medida sustituidas por la penicilina y otros fármacos en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Criterios de selección de los registros

La búsqueda de registros sobre la arsfenamina y sus derivados a través de las tres hemerotecas (NYT, TTL, LVG) mediante el uso las palabras clave y el periodo de tiempo establecido, obtuvo un total de 2.101 registros, como se detalla en la **Figura 3.2**. De ellos, 1.201 pertenecían al NYT, 263 a TTL y 637 a LVG. De estos registros se disponía principalmente del título y en algunos casos de las primeras líneas de la noticia.

Teniendo en cuenta las particularidades de cada una de las bases de datos, se realizó un primer cribado y se seleccionaron aquellos

registros en cuya información visible aparecía el nombre de Gerhard Domagk, referencias a las sulfamidias, referencias a avances médicos, o al Premio Nobel.

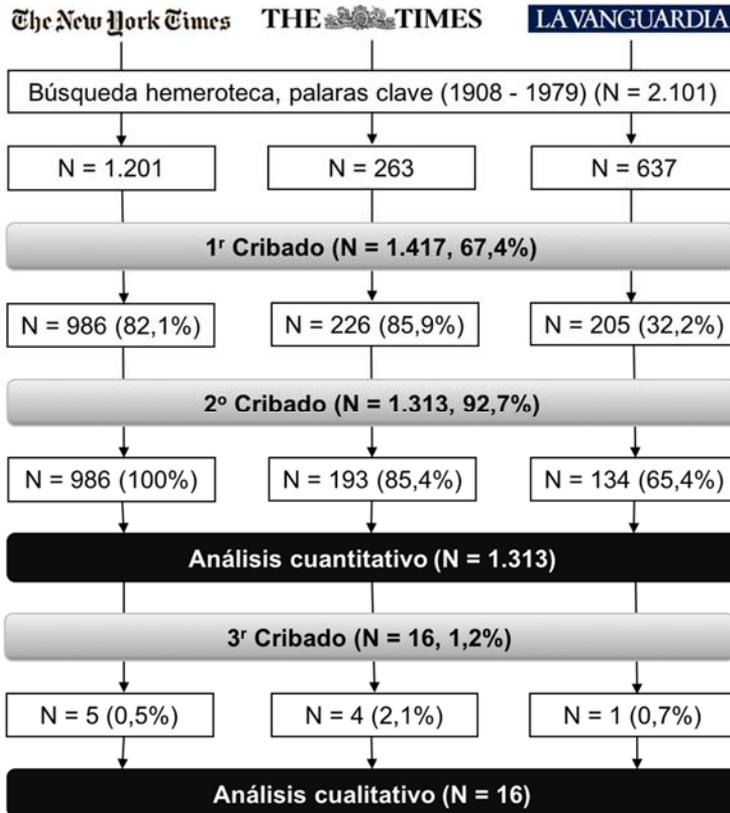


Figura 3.2. Resumen de la búsqueda, selección y análisis de registros sobre las sulfamidias obtenidos a través de las hemerotecas de *The New York Times*, *The Times* y *La Vanguardia*. Porcentajes calculados en base al número de registros de cada diario antes y después de los cribados y análisis.

Este primer cribado llevó a considerar un total de 1.417 (67,4%) registros, de los que 986 (82,1%) pertenecían al NYT, 226 (85,9%) a TTL y 205 (32,2%) a LVG. Tras su lectura completa se realizó el segundo cribado, en el que se excluyeron los anuncios, anuncios por palabras e índices de diarios, por no contener información que pudiera ser considerada valiosa sobre las sulfamidias o su

descubridor. Ello redujo el número de registros a un total de 1.313 (92,7% sobre la primera selección), 986 (100%) del NYT, 193 (85,4%) en TTL y 134 (65,4%) de LVG; posteriormente se sometieron estos registros a un análisis cuantitativo. De los 1.313 registros analizados, se seleccionaron 16 (1,2%) registros con una orientación claramente divulgativa (tercer cribado) y se sometieron a un análisis cualitativo.

3.3.3 La estreptomicina

La búsqueda de registros sobre la estreptomicina incluye tanto los registros sobre la estreptomicina como las menciones a Selman A. Waksman, su descubridor, y el Premio Nobel en Medicina que le fue concedido en 1952.

Palabras clave

Los términos empleados para realizar las distintas búsquedas se adecuaron tanto al idioma del diario (inglés en NYT y TTL, español LVG) como a la terminología empleada durante el siglo XX.

Las palabras clave empleadas fueron:

- *Estreptomicina / streptomicina / estrepto* (es). Nombre del fármaco.
- *Schatz* (en). Codescubridor de la estreptomicina.
- *Strepto* (en, es). Abreviación de estreptomicina.
- *Streptomycin* (en). Nombre del fármaco.
- *Waksman* (en, es). Selman A. Waksman, descubridor de la estreptomicina; recibió el Premio Nobel en 1952 por su descubrimiento.

Debido a la polémica que rodeó la patente de la estreptomicina y a su origen estadounidense, se emplearon las palabras *Schatz* en

combinación con *Waksman* y *streptomycin*, respectivamente, en la búsqueda de registros en NYT.

No fue necesario utilizar los nombres comerciales de la estreptomicina debido a la popularidad del compuesto. Estreptomicina se convirtió en el nombre de uso común.

Paralelamente, se realizó una búsqueda de registros sobre la concesión del Premio Nobel de Medicina a Selman A. Waksman en 1952 por el descubrimiento de la estreptomicina mediante las palabras clave: *Waksman* y *Nobel*.

Periodo de búsqueda

La búsqueda de registros se limitó entre el 1 de enero de 1940, década en la que se aisló y comercializó la estreptomicina, y el 31 de diciembre de 1979, fin de la década en la que el tratamiento de la tuberculosis se consolidó y la estreptomicina pasó a un segundo plano en su terapéutica.

Criterios de selección de los registros

La búsqueda de registros sobre la estreptomicina a través de las tres hemerotecas (NYT, TTL, LVG) mediante el uso las palabras clave y el periodo de tiempo establecido, obtuvo un total de 1.719 registros, como se detalla en la **Figura 3.3**. De ellos, 996 pertenecían al NYT, 276 a TTL y 447 a LVG. De estos registros se disponía principalmente del título y en algunos casos de las primeras líneas de la noticia.

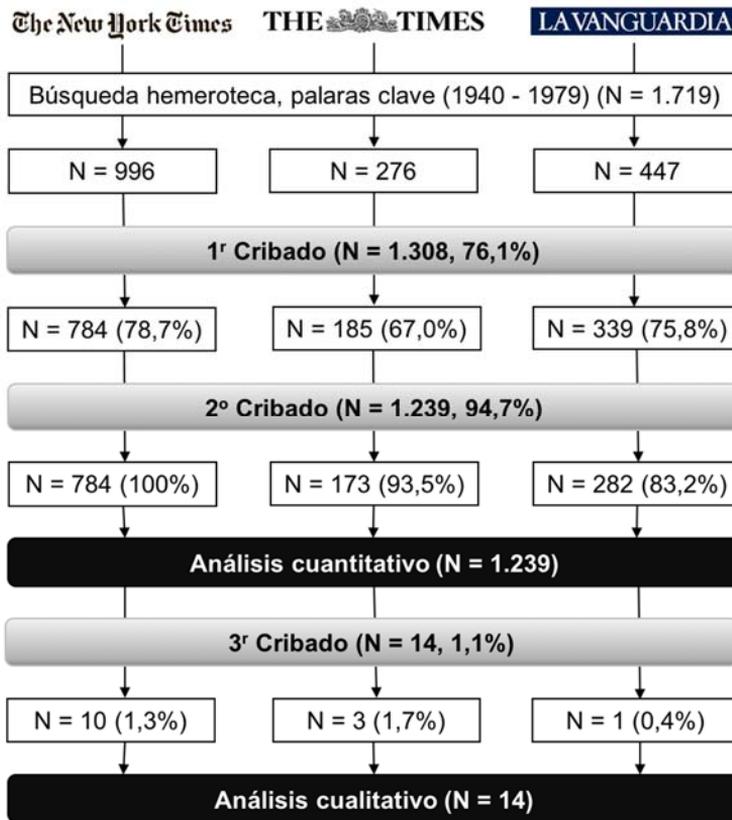


Figura 3.3. Resumen de la búsqueda, selección y análisis de registros sobre la estreptomicina obtenidos a través de las hemerotecas de *The New York Times*, *The Times* y *La Vanguardia*. Porcentajes calculados en base al número de registros de cada diario antes y después de los cribados y análisis.

Teniendo en cuenta las particularidades de cada una de las bases de datos, se realizó un primer cribado y se seleccionaron aquellos registros en cuya información visible aparecía el nombre de Selman A. Waksman, referencias a la estreptomicina o a la tuberculosis, referencias a avances médicos, o al Premio Nobel.

Este primer cribado llevó a considerar un total de 1.308 (76,1%) registros, de los que 784 (78,7%) pertenecían al NYT, 185 (67,0%) a TTL y 339 (75,8%) a LVG. Tras su lectura completa se realizó el segundo cribado, en el que se excluyeron los anuncios, anuncios por

palabras e índices de diarios, por no contener información que pudiera ser considerada valiosa sobre la estreptomicina o su descubridor. Ello redujo el número de registros a un total de 1.239 (94,7% sobre la primera selección), 784 (100%) del NYT, 173 (93,5%) en TTL y 282 (83,2%) de LVG; posteriormente se sometieron estos registros a un análisis cuantitativo. De los 1.239 registros analizados, se seleccionaron 14 (1,1%) registros con información sobre la estreptomicina con una orientación claramente divulgativa (tercer cribado) y se sometieron a un análisis cualitativo.

3.4 ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LOS REGISTROS

El análisis cuantitativo se realizó sobre los registros del segundo cribado en los tres fármacos: 165 registros sobre la arsfenamina, 1.313 registros sobre las sulfamidas y 1.239 registros sobre la estreptomicina.

La evaluación cuantitativa de los registros de los tres fármacos se realizó mediante la confección de una tabla (en una hoja de cálculo) para cada sustancia con un total de 10 columnas descriptivas: un número de registro para cada noticia, diario de procedencia, fecha de publicación, título y subtítulo de la noticia, tipo de noticia (artículo, carta, comentario, editorial), día de la semana en el que se publicó, número de palabras (si se disponían), sección del diario, autor firmante y presencia de imágenes para cada uno de los registros.

Tras una lectura completa de todos los registros, se incluyó una nueva columna en la tabla con un breve resumen de cada uno de los registros y posteriormente, éstos se clasificaron por categorías (12ª columna de la tabla) y subcategorías según la información que incluían (13ª columna).

3.4.1 Categorías y subcategorías de los registros

Las siete categorías de clasificación que se establecieron fueron: *Información general*, *Enfermedad*, *Farmacología*, *Aspectos económicos*, *Aspectos regulatorios*, *Críticas* y *Otros*.

La categoría *Farmacología* se dividió en siete subcategorías que abarcan distintos aspectos farmacológicos: *Síntesis química*, *Estudios preclínicos*, *Estudios clínicos*, *Forma/ruta de administración*, *Reacciones adversas*, *Eficacia postcomercialización* y *Miscelánea*.

Los criterios de clasificación de los registros en categorías y subcategorías se resumen a continuación:

Criterios de clasificación de los registros por categorías

1. **General:** mención directa sobre el fármaco o sus derivados; incluye información relacionada con la terapéutica. Puede incluir información detallada, aunque breve.
2. **Enfermedad:** mención directa de la enfermedad, su tratamiento o consecuencias. También se incluye el efecto del fármaco sobre el organismo causante de la enfermedad.
3. **Farmacología:** mención directa de algún aspecto farmacológico relacionado con el fármaco o sus derivados.
4. **Aspectos económicos:** mención de aspectos económicos relacionados con el fármaco, como precio del tratamiento, costes de producción, beneficios económicos, etc.
5. **Aspectos regulatorios:** mención de aspectos relacionados con la aprobación y la comercialización de los fármacos, distribución y exportación. También se incluyen pleitos y prohibiciones relacionadas con el fármaco.
6. **Críticas:** mención a críticas sobre el fármaco, su uso o mal uso, y restricciones en su exportación.
7. **Otros:** mención sobre otros aspectos del fármaco que no se pueden clasificar en ninguna de las categorías anteriores, como anuncios de premios y conferencias, otros usos del fármaco, obituarios sin una mención significativa, etc. Se incluyen otras menciones muy breves sobre el fármaco.

Criterios de clasificación de los registros por subcategorías farmacológicas

- I. **Síntesis química:** mención de la estructura química del fármaco, el proceso de producción, subproductos y precursores, proceso de síntesis u origen del fármaco.
- II. **Estudios preclínicos:** Mención de estudios en animales o microorganismos y toxicidad sobre el organismo causante de la enfermedad.
- III. **Estudios clínicos:** Mención de estudios con humanos, casos clínicos, y eficacia del tratamiento precomercialización.
- IV. **Forma/Ruta de administración:** Mención a la ruta de administración, método de preparación para la administración del fármaco, presentación del fármaco (pastilla, inyectable, polvo, etc.), dosificación, pautas de tratamiento, etc.
- V. **Reacciones adversas:** mención de reacciones adversas, efectos secundarios, toxicidad y seguridad del tratamiento, en general.
- VI. **Eficacia postcomercialización:** mención a la eficacia del fármaco posterior a su comercialización, aparición de resistencias, reducción en el índice de mortalidad debido al fármaco, etc.
- VII. **Miscelánea:** mención de otros aspectos farmacológicos que no encajan en ninguna de las subcategorías anteriores, como peso del fármaco, farmacocinética y farmacodinamia, tratamiento mediante combinaciones de fármacos, y características del fármaco no relacionadas con su forma de administración.

Adicionalmente, en los análisis cuantitativos de los tres grupos de fármacos se identificaron los registros con referencias a la concesión del premio Nobel y los que recogieron la muerte de su principal descubridor.

En el caso de las sulfamidas y de la estreptomicina se incluyó una columna extra para identificar los registros con información sobre el uso de las sulfamidas durante la Segunda Guerra Mundial (1939-1945). Además, también se incluyó una segunda columna extra para identificar los diferentes derivados de los fármacos que se mencionan en los registros.

3.5 ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS REGISTROS

Con el fin de analizar la calidad científica de la información publicada en los registros obtenidos en los tres diarios (NYT, TTL y LVG), el siguiente apartado recoge la revisión de los distintos métodos para analizar la calidad científica de informes y noticias relacionadas con la salud, la elección del método más adecuado, la selección de registros para analizar y la evaluación de la calidad científica de dichos registros.

3.5.1. Análisis de métodos de evaluación de calidad científica

Existen distintos métodos para analizar la calidad científica de informes y noticias relacionadas con la salud. Una búsqueda bibliográfica sobre la evaluación de la calidad científica de artículos divulgativos en ciencia constató la existencia de dos tipos de análisis distintos: las listas de comprobación (también conocidos como *checklists*),⁵⁶⁻⁵⁸ y los índices de análisis de calidad científica.^{45,59-61}

Tras revisar los distintos métodos de análisis (véanse los resultados en el apartado 4.3), se seleccionó el índice de calidad científica descrito por Oxman et al.⁴⁵

Índice de calidad científica de Oxman

El índice de calidad científica, *Index of Scientific Quality (ISQ)*,⁴⁵ permite evaluar de manera objetiva la calidad de las noticias e informes del ámbito de las ciencias de la salud.

El ISQ se obtiene a partir del análisis de 7 parámetros distintos:

1. Aplicabilidad
2. Opiniones vs. Hechos
3. Validez

4. Magnitud
5. Precisión
6. Consistencia
7. Consecuencias

Cada parámetro se evalúa mediante una escala tipo Likert de 1 (mínimo) a 5 (máximo). El ISQ de cada publicación resulta de la suma de las puntuaciones promedio de los 7 parámetros evaluados. Los valores máximos y mínimos del ISQ son 7 (en el supuesto de que cada apartado reciba la mínima puntuación de 1) y 35 (en el supuesto de que los 7 parámetros se puntúen con el valor máximo de 5).

Cabe mencionar la existencia de un octavo parámetro (Global), si bien no forma parte del ISQ, permite puntuar de manera general y subjetiva la calidad científica de la publicación.

Cuatro evaluadores analizaron los registros seleccionados de manera independiente. Todos ellos poseen formación universitaria en áreas científicas.

Normalización de las puntuaciones

Para poder evaluar en una escala normalizada las puntuaciones del ISQ, éstas se transformaron de una escala de 7 a 35 a una escala de 0 a 100 mediante la siguiente ecuación:

$$X_2 = \frac{(X_1 - \min_1)(\max_2 - \min_2)}{\max_1 - \min_1} + \min_2$$

Dónde:

X_2 es el valor transformado de ISQ (escala de 0 a 10)

X_1 es el valor de ISQ original (escala de 7 a 35)

\min_1 es el valor mínimo en la escala de 7 a 35 $\rightarrow \min_1 = 7$

\max_1 es el valor máximo en la escala de 7 a 35 $\rightarrow \max_1 = 35$

\min_2 es el valor mínimo en la escala de 0 a 10 $\rightarrow \min_2 = 0$

\max_2 es el valor máximo en la escala de 0 a 10 $\rightarrow \max_2 = 100$

La ecuación final para transformar los valores de ISQ es:

$$ISQ_{[0-10]} = \frac{(ISQ_{[7-35]} - 7)(100 - 0)}{35 - 7} + 0$$

$$ISQ_{[0-10]} = \frac{(ISQ_{[7-35]} - 7) * 100}{28}$$

3.5.2 Selección de los registros divulgativos

Con el fin de analizar la calidad científica de la información sobre los fármacos del estudio, la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina, se efectuó un tercer cribado a partir de los registros que se sometieron al análisis cuantitativo.

De manera subjetiva, se seleccionaron los registros con una clara orientación divulgativa y en los que el fármaco de estudio tuviera un papel relevante. Se trata de noticias con una orientación más amplia en los contenidos, con explicaciones muy detalladas y centradas en varios aspectos del fármaco.

Tras el tercer cribado, se determinó que un total de 58 registros tenían una orientación claramente divulgativa; de éstos, 28 (48,3%) trataban sobre la arsfenamina y sus derivados, 16 (27,6%) sobre las sulfamidas NYT, y 14 (24,1%) sobre la estreptomicina.

La información sobre la obtención de estos registros se detalla en las **Figuras 3.1, 3.2 y 3.3.**

3.6 OTRAS FUENTES. EL CASO DE LA ARSFENAMINA

Para completar la información recopilada sobre la arsfenamina, como primer antibacteriano de síntesis, a través de los registros de los diarios, se realizó una búsqueda de libros digitalizados y disponibles en línea que contuvieran información sobre la repercusión de la arsfenamina en la sociedad de la primera mitad del siglo XX.

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de las distintas bases de datos y repositorios internacionales y españoles con acceso en línea: *Google Books*, *The International Standard Book Number (ISBN) database*, *Europeana*, *The National Library of Medicine*, *The British Library*, *Biblioteca Nacional de España*, la *Biblioteca Virtual de Prensa Histórica* y *Patrimonio Bibliográfico de España*.

Durante la búsqueda se emplearon distintas palabras clave en inglés y español individualmente o combinadas. Las palabras clave empleadas fueron: *arsphenamine*, *paul ehrlich*, *society*, *salvarsan*, *syphilis*, *sífilis* y *society*. Se obtuvieron un total de 3.601 registros.

Se preseleccionaron sólo aquellas publicaciones en formato libro, con acceso en línea y que contuvieran referencias a la arsfenamina en su título o descripción, reduciendo el número de registros a 1.608 registros (44,7%). La **Tabla 3.2** recoge el proceso de selección de los registros.

Tras la lectura de cada publicación, se seleccionaron un total de 253 (7,0%) libros que contenían información sobre la repercusión del tratamiento de la sífilis mediante la arsfenamina. Las principales características de los libros seleccionados se recopilaron en una hoja de cálculo. En ella se detalla el título del libro, su procedencia (base de datos), su autoría, el año de publicación y un breve resumen del contenido.

Los registros seleccionados se clasificaron en distintas categorías según la información que abarcaban. Las categorías seleccionadas y los criterios de clasificación se detallan a continuación:

- **Arsfenamina:** mención directa y detallada relacionada con aspectos médico-científicos sobre la arsfenamina.
- **Sífilis:** mención directa a la enfermedad, origen, causas, sintomatología, y efecto de la sífilis a nivel social.
- **Premio Nobel:** mención a la concesión del Premio Nobel a Paul Ehrlich en 1908.
- **Otros:** otros aspectos relacionados con la arsfenamina no clasificables en las categorías anteriores.

Tabla 3.2. Resultados de la búsqueda de libros sobre arsfenamina mediante palabras clave en distintas bases de datos bibliográficos.

Base datos	N inicial ^a	N online ^b	N final ^c
Google Books, inglés, n (%)	1.033 (28,7%)	1.033 (64,2%)	144 (56,9%)
Google Books, español	416 (11,6%)	416 (25,8%)	102 (40,3%)
ISBN ^d	0	0	0
National Library of Medicine	157 (4,4%)	157 (9,7%)	7 (2,8%)
The British Library	1.179 (32,7%)	2 (0,1%)	0
Biblioteca Nacional de España	232 (6,4%)	0	0
Europeana ^e	516 (14,3%)	0	0
Patrimonio Bibliográfico	2 (0,1%)	0	0
TOTAL^f	3.601	1.608 (44,7%)	253 (15,7%)

^aNúmero de registros obtenidos a partir de la búsqueda por palabras clave. Porcentajes calculados por columnas. ^bLibros con acceso en línea. ^cLibros con información sobre la arsfenamina y acceso en línea. ^dInternational Standard Book Number (ISBN). ^eLa base de datos Europea incluye los registros de la base de datos Hispana. ^fPorcentajes calculados por fila.

Adicionalmente, a través de los distintos procesos de búsqueda de registros sobre la arsfenamina, se recopilaron aquellas referencias cinematográficas en las que se menciona la arsfenamina como el tratamiento de la sífilis.

3.7 ESTADÍSTICA

La información sobre los registros analizados se recopiló en una hoja de cálculo (Microsoft® Excel® v.15.0.4569.1506). Los datos obtenidos se mediante estadística descriptiva. Los datos descriptivos se analizan como sumas y porcentajes en función de los parámetros evaluados.

Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SigmaPlot v. 11.0 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA). Para comparar las diferencias entre diarios se aplicó el test one-way ANOVA y se estableció una diferencia estadística significativa en $p < 0,05$. El test ANOVA de rangos se usó cuando los datos no superaban el test de normalidad; la significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

El valor ISQ se presenta como promedio, desviación estándar (DE) e intervalo.

4

RESULTADOS

4.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS ANTIMICROBIANOS REFLEJADA EN GOODMAN & GILMAN

Las principales características de las cuatro primeras ediciones del libro de referencia en farmacología *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (G&G), y los cambios entre cada una de las ediciones se resumen en la **Tabla 4.1**. Paralelamente, se contrastaron los hallazgos, con los datos sobre la comercialización de los principales antimicrobianos (**Tabla 4.2**).

El libro de referencia G&G está dividido en secciones, y capítulos. Cada sección recopila información sobre un grupo farmacológico distinto y, éste a su vez, está dividido en varios capítulos. Las características generales de cada edición se resumen a continuación. Se detallan el número de secciones y número de páginas que ocupan, las secciones y capítulos en los que se incluyen los antimicrobianos, los principales fármacos antimicrobianos descritos y, finalmente, otros cambios en la clasificación del resto de secciones y grupos farmacológicos.

4.1.1 Primera edición (1941)

La primera edición del libro de G&G tiene 16 secciones y un total de 1.387 páginas.

Los antimicrobianos aparecen clasificados en 387 páginas (27,9%) del libro y en tres secciones diferentes: *XI. Heavy metals and metalloids*, *XII. Drugs acting locally on the skin and mucous membranes*, y *XIII. Antiseptics, disinfectants and drugs used in the chemotherapy of infectious diseases*. Esta última sección es la más extensa de todo el libro, con 281 páginas (20,3% de todo el libro) divididas en 12 capítulos.

Tabla 4.1. Principales diferencias en el contenido general y la clasificación de los antimicrobianos en las cuatro primeras ediciones del libro de referencia *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1941, 1956, 1965, 1970).

	1ª edición (1941)	2ª edición (1956)	3ª edición (1965)	4ª edición (1970)
Clasificación general				
Secciones, n	16	18	18	18
Páginas, n	1.387	1.831	1.785	1.794
$\pm n (\pm\%)^a$		+444 (+32,0)	-46 (-2,5)	+9 (+0,5)
Clasificación antimicrobianos				
Secciones, n	3	3	3	3
Páginas, n (%) ^b	387 (28,0)	476 (26,0)	369 (20,7)	357 (19,9)
$\pm n (\pm\%)^a$		+89 (+23,0)	-107 (-22,5)	-12 (-3,2)
Principales secciones sobre antimicrobianos				
Título	XIII. AD&DUCID ^c	XIV. AD&DUCID	XIII. CPD ^d (86 p., 4 cap.)	XIII. CPD (87 p., 4 cap.)
			XIV. CMD ^e (201 p., 7 cap.)	XIV. CMD (201 p., 7 cap.)
Páginas, n (%)	281 (20,3)	340 (18,6)	287 (16,1)	277
$\pm n (\pm\%)^a$		+59 (+21,0)	-53 (-15,6)	-10 (-3,6)
Capítulos, n	12	12	11	11

^aIncremento (+) o disminución (-) en el número y porcentaje (%) de páginas respecto a la edición anterior. ^bPorcentaje del número total de páginas del libro. ^cAntiseptics, Disinfectants and Drugs Used in the Chemotherapy of Infectious Diseases. ^dChemotherapy of Parasitic Diseases. ^eChemotherapy of Microbial Diseases.

Tabla 4.2. Principales fármacos antimicrobianos recopilados en las primeras cuatro ediciones del libro de referencia *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Se detalla el origen de cada fármaco, la fecha de disponibilidad y su principal uso.

Edición G&G ^a	Fármaco	Origen	Año de disponibilidad	Uso
1^a Edición (1941)	Arsfenamina	Sintético	1910	Sífilis
	Emetina	Natural	1912	Amebiasis
	Sulfanilamida	Sintético	1937	Infec. bacterias
2^a Edición (1956)	Promina	Sintético	1941	Tuberculosis
	Penicilina	Natural	1942	Infec. Bacterias
	Estreptomina	Natural	1943	Tuberculosis
	Dapsona	Sintético	1943	Lepra
	Cloranfenicol	Natural	1947	Infec. bacterias
	Cloroquina	Sintético	1949	Malaria
	Piperazina	Sintético	1951	Helmintiasis
	Eritromicina	Natural	1952	Infec. bacterias
	Tetraciclina	Sintético	1952	Infec. bacterias
	Isoniazida	Sintético	1952	Tuberculosis
Neomicina	Natural	1953 ^c	Infec. bacterias	
3^a Edición (1965)	Nistatina	Natural	1954	Infec. hongos
	Vancomicina	Natural	1955	Infec. bacterias
	Tetraciclina	Sintético	1956	Infec. bacterias
	Anfotericina B	Natural	1958	Infec. hongos
	Griseofulvina	Natural	1959	Infec. hongos
	Metronidazol	Sintético	1960	Infec. protozoos
	Ampicilina	Sintético ^b	1961	Infec. bacterias
	Etambutol	Sintético	1962	Tuberculosis
Cefalosporina	Natural	1963	Infec. bacterias	
Gentamicina	Natural	1964	Infec. bacterias	
4^a Edición (1970)	Idoxuridina	Sintético	1959 ^d	Infec. virus
	Tolfnatato	Sintético	1962	Infec. hongos
	Amantidina	Sintético	1964	Infec. virus
	Rifampicina	Sintético ^b	1967	Tuberculosis
	Citabarina	Sintético	1969	Infec. virus

^aEntre paréntesis, el año de publicación de cada una de las ediciones del libro de referencia *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (G&G). ^bSe debería considerar de origen semisintético. ^cLa neomicina es el segundo aminoglucósido (después de la estreptomina) introducido en la terapéutica. ^dLa IDU o idoxiuridina se incluyó en la tercera edición como tratamiento para la queratoconjuntivitis (causada por herpes simple), pero no se identificó como antiviral.

En orden de aparición, estos 12 capítulos incluyen: un capítulo sobre antisépticos, germicidas, fungicidas y antiparasitarios (55 páginas); un capítulo para cada una de las quimioterapias de las siguientes infecciones, helmintiasis (25 páginas), malaria (27 páginas), amebiasis (13 páginas) y lepra (3 páginas); tres capítulos sobre la quimioterapia para la sífilis (56 páginas); y cuatro capítulos sobre las sulfonamidas (102 páginas).

En cuanto a los principales antimicrobianos que aparecen en la primera edición de G&G, destaca la arsfenamina, el primer antimicrobiano de origen sintético que se utilizó para tratar la sífilis, y que está descrita en un capítulo dedicado exclusivamente a los arsenicales (32 páginas).

La primera edición también incluye la emetina, un antimicrobiano de origen natural empleado para el tratamiento de la amebiasis, que se describe a lo largo de tres páginas, y las sulfonamidas, antibacterianos de origen sintético, que se discuten a lo largo de 102 páginas repartidas en varios capítulos.

Otros dos compuestos antimicrobianos de origen natural que se recopilan en la primera edición de G&G y que no se incluyen en la tabla de resumen (**Tabla 4.3**) son la quinina, para el tratamiento de la malaria, y el aceite de Chaulmugra, para tratar la lepra.

En cuanto a otros grupos farmacológicos distintos a los antimicrobianos, destaca la sección *VI. Cardiovascular drugs*, que sufrirá cambios en las siguientes ediciones.

4.1.2 Segunda edición (1956)

La segunda edición de G&G tiene 18 secciones y un total de 1.831 páginas.

Los antimicrobianos aparecen en las mismas tres secciones que en la primera edición, aunque la numeración de los capítulos (en números arábigos) son diferentes, al igual que los títulos de dos secciones, que también son ligeramente diferentes.

Estas tres secciones, que comprenden un total de 476 páginas (26,0%), son *XII. Heavy metals and heavy-metal antagonists* (78 páginas), *XIII. Locally acting drugs* (58 páginas), y *XIV. Antiseptics, disinfectants and drugs used in the chemotherapy of infectious diseases* (340 páginas).

Al igual que en la primera edición, la sección XIV es la más extensa de todo el libro (18,6%) y también incluye 12 capítulos. Sin embargo, estos capítulos han sufrido cambios en sus títulos y contenido.

Por orden de aparición, estos 12 capítulos y sus cambios se describen a continuación. Un capítulo sobre antisépticos, germicidas, fungicidas, virucidas y ectoparasiticidas (58 páginas); si bien el capítulo es similar, los dos últimos grupos terapéuticos enumerados no se incluyeron en la primera edición. A continuación, existen tres capítulos, uno para la quimioterapia de cada una de las siguientes infecciones: helmintiasis (28 páginas), malaria (47 páginas) y amebiasis (20 páginas). Seguidamente aparecen tres nuevos capítulos: el primero trata el uso de fármacos para las infecciones por protozoos (5 páginas), el segundo incluye por primera vez información sobre el uso de la penicilina para tratar la sífilis (17 páginas), y el tercer capítulo se ocupa de la quimioterapia contra la tuberculosis y la lepra (26 páginas). En esta edición, la información sobre las sulfonamidas se ha reducido a un sólo capítulo (45 páginas). Por último, los cuatro capítulos restantes de la sección XIV (94

páginas) se destinan exclusivamente a los antibióticos, un nuevo grupo terapéutico.

Los antibióticos más importantes incluidos por primera vez en esta edición son la penicilina, las tetraciclinas, el cloranfenicol, la eritromicina, y la neomicina. También por primera vez, se incluyen otros antimicrobianos importantes como: la cloroquina, para el tratamiento de la malaria; la piperazina, para helmintiasis; la estreptomina (el primer antimicrobiano del grupo de los aminoglucósidos) y la isoniazida, los primeros tratamientos eficaces contra la tuberculosis; y las sulfonas, como la dapsona (Dapsone®) y la promina (Promin®) para el tratamiento de la lepra. En la **Tabla 4.2** se muestran otros detalles acerca de estos antimicrobianos.

En la segunda edición de G&G, la arsfenammina sólo se menciona en el apartado de metales pesados (sección XII) y queda completamente excluida del tratamiento contra la sífilis.

Por otro lado, existen otros cambios en el libro como la división de la sección *VI. Cardiovascular drugs* (78 páginas en la primera edición) en dos nuevas secciones: *VI. Histamine and its antagonists* (24 páginas) y *VII. Cardiovascular drugs* (96 páginas). Además, la segunda edición de G&G contiene una sección totalmente nueva sobre el tratamiento del cáncer titulado *XV. Drugs used in the chemotherapy of neoplastic diseases* (36 páginas).

4.1.3 Tercera edición (1965)

La tercera edición del libro de G&G tiene un total de 18 secciones repartidas en 1.785 páginas.

Los fármacos antimicrobianos se discuten en tres secciones nuevas que ocupan un total de 369 páginas (20,7% del libro). Estas tres secciones son: *XII. Locally acting drugs* (82 páginas), *XIII.*

Chemotherapy of parasitic diseases (86 páginas), y *XIV. Chemotherapy of microbial diseases* (201 páginas). Fuera de estas tres secciones, sólo algunos arsenicales se mencionan brevemente en la sección de *Heavy metals*, y la arsfenamina en concreto, ya no se incluye en el libro.

En esta tercera edición, los cambios en la clasificación de los antimicrobianos son evidentes. En primer lugar, el primer capítulo de la sección XIV de la segunda edición, que trataba sobre antisépticos, germicidas, fungicidas, virucidas y ectoparasiticidas (37 páginas), se traslada a la sección XII en la tercera edición. En segundo lugar, la sección sobre la quimioterapia de enfermedades infecciosas (sección XIII en la primera edición y la sección XIV en la segunda) se divide en dos nuevas secciones sobre antimicrobianos que ocupan un total de 287 páginas (16,1% de la tercera edición): XIII (86 páginas) y XIV (201 páginas).

La sección *XIII. Chemotherapy of parasitic diseases* contiene cuatro capítulos sobre la quimioterapia contra estas cuatro infecciones: la helmintiasis (29 páginas), la malaria (31 páginas), la amebiasis (17 páginas), e infecciones por protozoos (9 páginas).

Por otro lado, la sección *XIV. Chemotherapy of microbial diseases* se subdivide en 7 capítulos: un capítulo sobre las sulfonamidas (27 páginas), cinco capítulos sobre los antibióticos (137 páginas), y un capítulo sobre la quimioterapia de la lepra y la tuberculosis (37 páginas), que, a diferencia del capítulo análogo en la segunda edición, analiza por separado el tratamiento de estas dos enfermedades causadas por micobacterias.

En la tercera edición de G&G, los nuevos antimicrobianos que se incluyen son el metronidazol, dentro del capítulo sobre infecciones por protozoos, las cefalosporinas (con la cefalotina, el compuesto de este grupo en ser comercializado), la vancomicina, y la gentamicina.

Otros cambios en la clasificación de los antibióticos afectan a la penicilina, que en esta tercera edición se divide en dos grupos: la natural (penicilina) y la semisintética (ampicilina).

Adicionalmente, los compuestos altamente tóxicos y que se mencionan en ediciones anteriores, como la carbomicina, fueron excluidos de esta la tercera edición.

El quinto capítulo sobre antibióticos, titulado *Micellaneous antimicrobial agents* (48 páginas), incluye por primera los primeros antifúngicos eficaces, como la nistatina (Tabla X), la anfotericina B, y la griseofulvina. Además, también aparece un nuevo compuesto para tratar la tuberculosis, el etambutol.

Otro de los cambios de la tercera edición de G&G es la aparición de la sección *II. Drugs acting on the central nervous system*, que combina las dos secciones de la segunda edición *II. Central nervous system depressants* (304 páginas) y *III. Central nervous system stimulants* (29 páginas), dando lugar a la sección más extensa de la tercera edición del libro de G&G (330 páginas, 18,5% del libro).

4.1.4 Cuarta edición (1970)

La cuarta edición de G&G tiene 18 secciones, al igual que las dos ediciones anteriores, y una extensión de 1.794 páginas. Sin embargo, a diferencia de años anteriores, no hay grandes cambios en cuanto a la organización de las secciones y de sus capítulos.

En esta edición, los antimicrobianos se tratan a lo largo de 357 páginas (19,9% del libro) y en las mismas tres secciones: *XII. Locally acting drugs* (80 páginas), *XIII. Chemotherapy of parasitic diseases* (87 páginas), y *XIV. Chemotherapy of microbial diseases* (190 páginas). Esta última sección incluye un capítulo sobre las sulfonamidas (27 páginas), cuatro capítulos sobre los antibióticos

(uno menos que la edición anterior) (197 páginas), y un capítulo sobre la quimioterapia de la lepra y la tuberculosis (33 páginas).

Entre los nuevos agentes antimicrobianos que se incluyen por primera vez, se encuentra el tolnaftato (un antifúngico), la rifampicina (un agente antituberculoso), y el sulfisoxazol (una nueva sulfonamida).

Cabe destacar que la cuarta edición de G&G incluye por primera vez los antivirales, como la idoxuridina, la amantadina, y la citarabina (**Tabla 4.2**). Finalmente, y como en la edición anterior, la sección sobre fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central es la sección más grande de todo el libro (332 páginas, 19,5%).

Tabla 4.3. Principales cambios en los fármacos antimicrobianos más prominentes en las cuatro primeras ediciones del libro de referencia *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1941, 1956, 1965, 1970).

Edición (año)	Fármaco (uso, número de páginas)
1ª edición (1941)	Arsfenamina (sífilis, 32) Emetina (amebiasis, 3) Sulfonamidas (infecciones por bacterias)
2ª edición (1956)	Arfenamina (2) Penicilina (sífilis, 17) Estreptomina (tuberculosis, 22) Isoniazida (tuberculosis, 2) Sulfonas (lepra, 4) Antibióticos (infecciones bacterianas, 94), en 4 capítulos Sulfonamidas (infecciones por bacterias, 45)
3ª edición (1965)	Distinción clara entre tuberculosis y lepra (37) Nuevos antibacterianos Antifúngicos (7) Sulfonamidas (infecciones bacterianas, 45) Exclusión arsfenamina
4ª edición (1970)	Nuevos antimicrobianos Antivirales (virus, 2)

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS DE ESTUDIO

Los principales y primeros representantes antimicrobianos comercializados durante la primera mitad del siglo XX son, por orden de disponibilidad, la arsfenamina, la sulfanilamida, la penicilina y la estreptomina (**Tabla 4.4**).

Los tres fármacos de seleccionados para la evaluación de la repercusión social de su descubrimiento y comercialización son: la arsfenamina, la sulfanilamida, y la estreptomina.

La arsfenamina, sintetizada por Paul Ehrlich en 1907 y comercializada en 1912, fue el primer fármaco efectivo contra la sífilis, reemplazando el tratamiento con mercurio. Si bien el fármaco presentaba varias ventajas, su efectividad y toxicidad asociada fueron siempre un problema, que se solventó con la aparición de la penicilina. Durante la década de 1940 la arsfenamina quedó relegada a un segundo plano.

La sulfanilamida, también conocida como sulfamida o sulfa, sintetizada por Paul Gelmo en 1908, y redescubierta en 1932 por Gerhard Domagk, fue el primer tratamiento antibacteriano disponible. La importancia de las sulfamidas se debe, en parte, a su uso durante la Segunda Guerra Mundial. Al igual que la arsfenamina, las sulfamidas quedaron relegadas a un segundo plano con la aparición de tratamientos antibacterianos más específicos, como la penicilina y la estreptomina.

La estreptomina, obtenido por Selman A. Waksman y sus colaboradores, fue uno de los primeros antibióticos obtenidos mediante la búsqueda racional de compuestos activos. La estreptomina debe su relevancia histórica y terapéutica por ser el primer tratamiento efectivo frente a la tuberculosis.

Tabla 4.4. Resumen de las principales características de la arsfenamina, la sulfanilamida, la estreptomomicina y la penicilina.

	Arsfenamina	Sulfanilamida	Estreptomomicina	Penicilina
Año de síntesis	1907	1932	1943	Descubrimiento: 1928 Síntesis: 1940
Origen	Químico	Químico	Biológico <i>Streptomyces griseus</i>	Biológico <i>Penicillium notatum</i>
Mecanismo de acción	Destrucción celular	Inhibición ruta síntesis del ácido fólico (análogo PABA)	Inhibición subunidad 30s ribosomal	Inhibición síntesis de peptidoglicano (pared bacteriana)
Principales enfermedades	Sífilis	Pneumonía, infecciones cutáneas, meningitis	Tuberculosis, brucelosis, peste negra	Infecciones estafilococos y estreptococos, ETS, neumonía bacteriana
Patente	D.R.P. 224953 Farbwerke Hoechst Alemania 1909-1910	Nº 607537 IG Farbenindustrie Alemania 25 diciembre 1932	US2449866 A Rutgers Research and Endowment Foundation New Jersey 21 septiembre 1948	US2443898 Peoria III, Dr. Andrew J. Moyer EE.UU. 22 junio 1948
Personajes	Paul Ehrlich ^a , Alfred Bertheim, Sahachiro Hata, Konrad Alt	Paul Gelmo Gerhard Domagk ^a , Fritz Mietzsch, Josef Klarer, Ernest Fornéau, Jacques y Thérèse Trefouel, Daniel Bovet, Federico Nitti	Selman A. Waksman ^a , Albert Schatz, Elisabeth Bugie, William Feldman, Corwin Hinshaw, Austin Bradford Hill, Marc Daniels, Geoffrey Marshall, Phillip D'Arcy Hart	Alexander Flemings, Howard Florey ^a , Ernst Chain ^a , Norman Heatly (proceso de extracción)

Tabla 4.4. (continuación)

	Arsfenamina	Sulfamida	Estreptomicina	Penicilina
Empresas	Hoechst AG	IG Farbenindustrie (Bayer)	Merck & Co., Glaxo, Boots Laboratories, The Distillers Co.	Merck & Co., Abbot Laboratories, Lederle Laboratories, Pfizer & Co., ER Squibb & Sons (Bristol Myers Squibb)
Ventajas del fármaco	Reducción tiempo tratamiento No utilización mercurio Menos resistencias	Primer fármaco quimioterápico con finalidad antibact. Antibact.amplio espectro Vía administración oral	Primer fármaco efectivo contra la tuberculosis Efectivo contra gran cantidad de bacterias gram-negativas	Amplio espectro de acción contra bacterias gram-positivas Método de producción automatizado
Limitaciones de uso	Tratamiento largo y doloroso Intoxicaciones y recidivas Erupciones cutáneas, daño hepático, riesgo de muerte	Aparición de resistencias Efectos adversos frecuentes: reacciones cutáneas, problemas hematopoiéticas y hepáticos	Aparición de resistencias No efectivo contra bacterias anaeróbicas Vía de administración intramuscular Ototoxicidad, insuficiencia renal, alteración de la flora del colon.	Multirresistencias adquiridas en la mayoría de especies

^{a1}Laureados con un Premio Nobel de Medicina y Fisiología.

4.3 EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LA CALIDAD CIENTÍFICA

Se analizaron un total de 7 métodos para evaluar la calidad científica de las noticias en prensa relacionadas con la salud. Los distintos métodos se dividen en dos categorías: listas de comprobación (n=4) e índices de evaluación (n=3).

Las principales características de las listas de comprobación y de los métodos de análisis de la calidad científica se resumen en las **Tablas 4.5 y 4.6**. En ella se detallan los autores de la publicación, un breve resumen del análisis que realizan, la presencia o ausencia de puntuaciones o escalas para evaluar la calidad y si el método utilizado está validado o no.

Las listas de comprobación (*checklists*) resumidas en la **Tabla 4.5** incluyen entre 6 y 19 parámetros analizables, aunque no contemplan un sistema de puntuación para clasificar las publicaciones divulgativas que se pretende analizar. Sin embargo, los métodos de calidad basados en índices de calidad sí incluyen un sistema de puntuación para cuantificar la calidad científica de la información analizada (**Tabla 4.6**). Si bien sólo dos de estos índices están validados (Oxman y Biondo), el índice de Biondo y Khoury es una adaptación del índice de Oxman et al. y sólo fue validado por dos evaluadores.

Tras el análisis comparativo, se seleccionó el método descrito por Oxman et al. (1993) para evaluar la calidad científica de los registros divulgativos sobre los primeros antimicrobianos, al tratarse del método de evaluación validado con un mayor número de evaluadores respecto al resto de métodos analizados.

Tabla 4.5. Resumen de las principales características de los métodos de análisis de calidad científica basados en listas de comprobación para noticias relacionadas con la salud, ordenados por año de publicación y alfabéticamente.

Autor (año)	Resumen análisis	Puntuación	Valid.^a
Fernández (2005)	Análisis 13 aspectos sobre: <ul style="list-style-type: none"> - Información detallada: fuentes información empleadas, presencia imágenes, tecnicismos, etc. - Características del diario: sección, género, tamaño del texto, formación del autor, etc. 	No. Análisis de la presencia o ausencia de los 13 aspectos evaluados.	No
Nichols y Chase (2005)	Lista de 19 preguntas basadas en las 5W del género periodístico (<i>who, why, what, where, when+how</i>). Análisis de noticias en 3 diarios.	No. Análisis de la presencia o ausencia de los 19 aspectos evaluados.	No
Tonda y Burgos (2007)	Encuesta al lector sobre su percepción ante 9 aspectos distintos de una revista de divulgación científica y propuestas de mejora en: <ul style="list-style-type: none"> - Contenido: lenguaje, motivación de los lectores, contenidos científicos correctos, etc. - Forma: títulos atractivos, balance de texto e imágenes, etc. 	No	No
Iaboli et al. (2010)	Evaluación 6 parámetros: <ul style="list-style-type: none"> - Tema principal del artículo - Novedad del tratamiento - Fuente de información - Mención de conflictos de interés de tipo financiero - Opinión general 	No. Análisis de la presencia, ausencia y características de los 6 parámetros evaluados.	No

^aValidación, se detalla si el método de análisis está validado o no.

Tabla 4.6. Resumen de las principales características de los métodos de análisis de calidad científica basados en índices de calidad para noticias relacionadas con la salud, ordenados por año de publicación.

Autor (año)	Resumen del análisis	Puntuación	Validación (Eval/art) ^a
Oxman et al. (1993)	Evaluación de 8 parámetros: - Aplicabilidad - Opiniones vs hechos - Validez - Magnitud - Precisión - Consistencia - Consecuencias - Global El índice es la suma de los 7 primeros parámetros.	Sí, Likert (1→5). Puntuaciones definidas. Índice: valor 7→35	Sí (6/ 5-15)
Biondo y Khoury (2005)	Adaptación y traducción al español del índice de calidad descrito por Oxman et al. (1993). Evaluación 9 parámetros: - Aplicabilidad - Opiniones vs hechos - Validez - Intervención - Magnitud - Precisión - Coherencia - Consecuencias - Evaluación total de la calidad El índice es la suma de los 9 parámetros.	Sí, Likert (0→5) Puntuaciones definidas. Índice inicial: valor 9→45 Índice final ^b : valor 0→100	Sí (2/129)
Robinson et al. (2013)	Evaluación 22 parámetros divididos en 7 categorías: - Credibilidad de las fuentes - Contexto del estudio - Importancia de los hallazgos - Comunicación del riesgo - Anticipación del impacto - Contenido editorial - Segunda opinión de un especialista	Sí, asignación de puntos (-1, +1) a partir de una puntuación inicial de 0. Índice: valor (-12 →17)	No

^aEntre paréntesis, número de evaluadores y número de artículos evaluados durante la validación del método de análisis.

4.4 LA ARSFENAMINA

4.4.1 Análisis cuantitativo de los registros

El análisis de cuantitativo de los registros sobre la arsfenamina y sus derivados se realizó sobre un total de 165 registros obtenidos a partir del segundo cribado, como se detalla en la **Figura 3.1**, en el apartado de métodos. De ellos, 73 (44,2%) pertenecían a NYT, 48 (29,1%) a TTL y 44 (26,7%) a LVG.

a) Distribución cronológica

Los registros recopilados se publicaron entre 1908, año en el que Paul Ehrlich fue galardonado con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina, y 1949, década en la que la penicilina sustituyó a la arsfenamina en el tratamiento de la sífilis, respectivamente.

Si bien las noticias sobre la arsfenamina aparecieron a lo largo de más cuatro décadas, la mayoría (n=111, 67,3%) de registros se publicaron entre 1910 y 1914. De ellos, 55 (49,5%) aparecieron en NYT; 30 (27,0%) en TTL y 26 (23,4%) en LVG. La distribución de los registros según su año de publicación se detalla en la **Figura 4.1**. Se observa un elevado número de registros entre 1910 y 1914, aunque la distribución de los picos es diferente en los tres diarios. Los registros de NYT se concentran en los años 1910, 1912 y 1913, con 16, 17 y 11 registros respectivamente; en TTL, el pico de publicaciones se produce más tarde, en 1913 y 1914, con 18 y 8 registros, respectivamente; y LVG donde la mayoría de sus publicaciones tuvieron lugar en 1910 y 1911.

Por orden de publicación, un total 5 registros se publicaron en 1908, 1 en el NYT, 3 en TTL y 1 en LVG. En 1909 no apareció ninguna noticia sobre la arsfenamina o Paul Ehrlich, y no fue hasta 1910 cuando el número de registros aumentó.

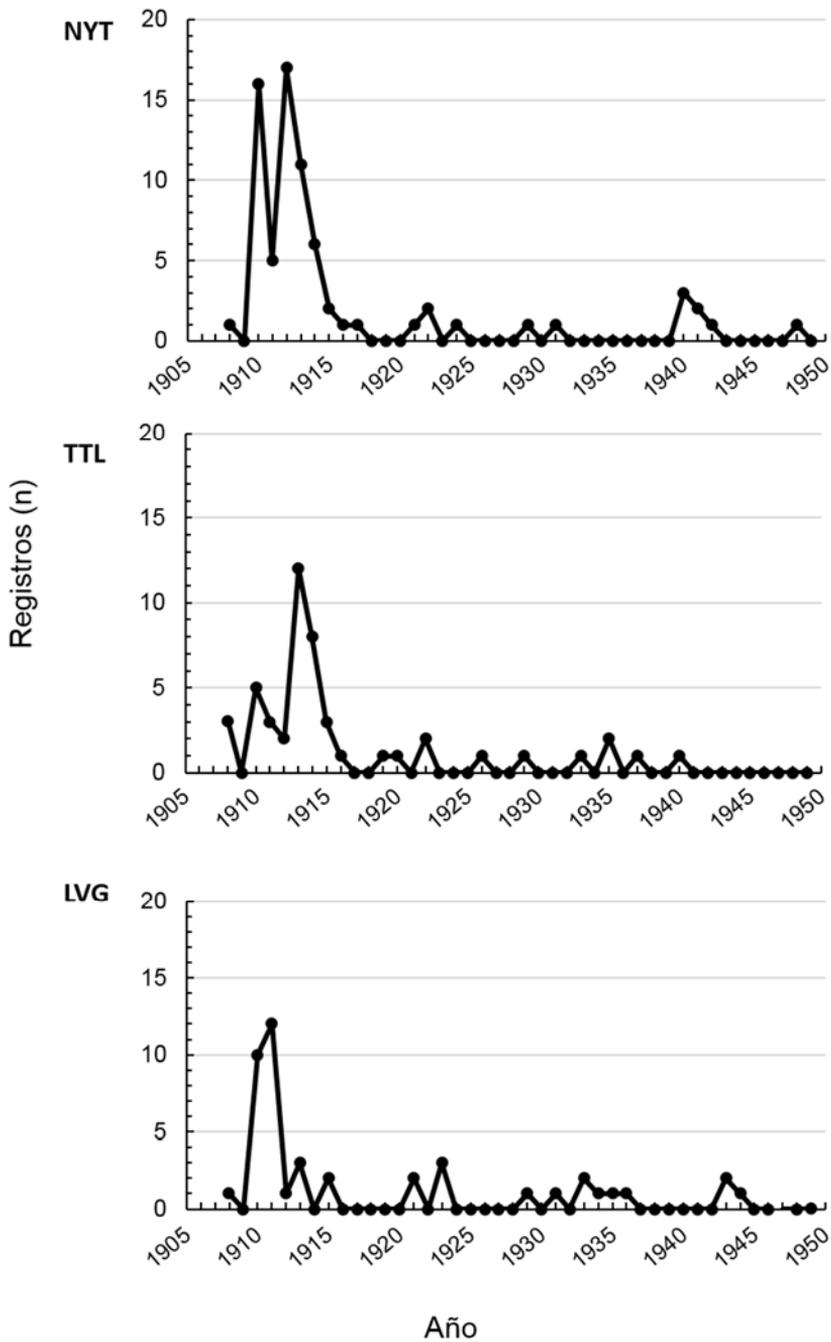


Figura 4.1. Distribución cronológica de los 165 registros sobre la arsfenamina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

Los primeros registros sobre la arsfenamina se publicaron en 1910. Por orden de aparición, el primer registro se publicó el 29 de julio de 1910 en TTL, titulado “*Russia. Treatment of Typhoid*”; en él que se mencionaba el uso del compuesto 606 (posteriormente conocido como arsfenamina) para el tratamiento del tifus. En segundo lugar, el primer registro del NYT se titulaba “*Finds a specific for blood diseases*”, del 3 de agosto de 1910, que anunciaba el descubrimiento del compuesto 606 y se detallaba información sobre su origen, los estudios preclínicos en los que se evaluó y los primeros resultados de su aplicación en humanos. Por último, el primer registro publicado en LVG es del 15 de septiembre de 1910 y se titulaba “*Los descubrimientos sensacionales (V). La Quimioterapia y el último descubrimiento de Pablo Ehrlich*”; en él, el médico Emir H. D'Astek, describía el nuevo descubrimiento y repasaba los hallazgos científicos que permitieron el descubrimiento del compuesto 606, así como los trabajos previos de Ehrlich con los tintes.

b) Características generales de los registros

Entre las 165 publicaciones analizadas, predominan aquellas en formato artículo (90,9%) tanto en total (n=150, 90,9%) como por diario (80,2% NYT, 95,8% TTL y 100% LVG). Por otro lado, las cartas al director y los editoriales tienen una representación muy menor (**Tabla 4.7**).

En general, los registros tienen de una extensión media de 891 palabras, si bien es muy variable en función del diario (NYT, 1.082 palabras de promedio; TTL, 1.067; LVG, 382). Por diarios, el NYT destaca por ser el diario con mayor número (n=26) de registros de más de 1.000 palabras, y LVG por el mayor número de registros (n=17) de menos de 100 palabras. El 26,1% de los registros están firmados por su autor, principalmente médicos (n=22, 51,2%), y sólo 7 (4,2%) registros incluyen imágenes complementarias al texto, en su mayoría del NYT (n=6, 85,7%).

Tabla 4.7. Características generales de los 165 registros sobre arsfenamina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

	Total N=165	NYT (73, 44,2%)^a	TTL (48, 29,1%)^a	LVG (44, 26,7%)^a
Tipo de registro, n (%)				
Artículo	126 (76,4)	60 (82,2)	46 (95,8)	20 (45,5)
Carta al editor	11 (6,7)	9 (12,3)	2 (4,2)	0
Editorial	4 (2,4)	4 (5,5)	0	0
Comentario	24 (14,5)	0	0	24 (54,5)
Nº de palabras, n (%)				
<100	22 (13,3)	0	5 (10,4)	17 (38,6)
100-499	64 (38,8)	32 (43,8)	16 (33,3)	16 (36,4)
500-999	32 (19,4)	15 (20,5)	11 (22,9)	6 (13,6)
>1.000	47 (28,5)	26 (35,6)	16 (33,3)	5 (11,4)
Autoría, n (%)^b				
Firmado	43 (26,1)	15 (20,5)	16 (33,3)	12 (22,7)
MD ^c	22 (51,2)	10 (66,7)	2 (12,5)	10 (83,3)
Corresponsal	7 (16,3)	0	7 (43,7)	0
Corresp. médico	5 (11,6)	0	5 (31,3)	0
Otro ^d	9 (20,9)	5 (33,3)	2 (12,5)	2 (16,7)
Sin firmar	122 (73,9)	58 (79,5)	32 (66,7)	32 (72,7)
Imágenes^d, n (%)				
Sí	7 (4,2)	6 (8,2)	0	1 (2,3)
No	158 (95,8)	67 (91,8)	48 (100)	43 (97,7)
Día publicación, n (%)				
Lunes	19 (11,5)	5 (6,8)	10 (20,8)	4 (9,1)
Martes	23 (13,9)	7 (9,6)	9 (18,8)	7 (15,9)
Miércoles	20 (12,1)	13 (17,8)	3 (6,25)	4 (9,1)
Jueves	22 (13,3)	5 (6,8)	11 (22,9)	6 (13,6)
Viernes	20 (12,1)	5 (6,8)	9 (18,8)	6 (13,6)
Sábado	22 (13,3)	6 (8,2)	6 (12,5)	10 (22,7)
Domingo	39 (23,6)	32 (43,8)	0	7 (15,9)

^aEntre paréntesis, número de registros por diario y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bPorcentajes calculados sobre las categorías *firmado* y *sin firmar*; los porcentajes de las subcategorías se calculan sobre la opción *firmado*. ^cMedical doctor, médico. ^dRegistros firmados, pero sin cargo especificado. ^eRegistros acompañados por alguna imagen relacionada con la arsfenamina o Paul Ehrlich.

Los registros analizados se publicaron durante los siete días de la semana, aunque casi una cuarta parte (n=39, 23,6%) se publicaron en

domingo, la mayoría pertenecientes al NYT (n=32, 82,1% sobre las publicaciones dominicales). Sin embargo, también destaca la ausencia de publicaciones en domingo en TTL.

c) **Clasificación por categorías**

Los 165 registros analizados se clasificaron en categorías y subcategorías función de los temas que se abordaban en cada noticia. Los resultados de la clasificación se resumen en la **Tabla 4.8**.

Las categorías con mayor número de registros en total son *Información general* (33,1%), seguida por la categoría *Farmacología* (22,7%) (**Tabla 4.8, Figura 4.2**). Las noticias clasificadas en la categoría *Información general* contenían información muy breve sobre algún aspecto médico-científico sobre la arsfenamina. Las críticas en el empleo de la arsfenamina (n=18) también se recogieron. Cabe destacar la categoría *Otros* (n=55), que recoge aquellas noticias sobre aspectos muy variados como el uso de la arsfenamina en enfermedades distintas a la sífilis, la aparición de falsificaciones y de su disponibilidad en el mercado negro, y o bien a anuncios de sesiones científicas en la que se abordaba información sobre la arsfenamina.

Los 57 (22,7%) registros con información relativa a aspectos farmacológicos de la arsfenamina, abordaban principalmente temas relacionados con los estudios clínicos (25,5%), las reacciones adversas (20,9%), y la forma de administración (20,0%) (**Tabla 4.8, Figura 4.3**).

La información disponible de los 165 registros se clasificó mayoritariamente en una sola categoría, tanto en general como por diarios (**Tabla 4.9**).

La mayoría de los registros abordan aspectos farmacológicos de la arsfenamina, e incluyen información clasificable en una (n=23, 40.4%) y dos (n=20, 35,1%) áreas temáticas distintas (**Tabla 4.10**).

Tabla 4.8. Clasificación por categorías y subcategorías de los 165 registros sobre arsfenamina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

Categorías, n (%)^a	TOTAL (165/251)^b	NYT (73/108)	TTL (48/76)	LVG (43/67)
1. Información general	83 (33,1)	30 (27,8)	35 (46,1)	18 (26,9)
2. Sífilis	20 (8,0)	5 (4,6)	11 (14,5)	4 (6,0)
3. Farmacología ^c	57 (22,7)	28 (25,9)	16 (21,1)	13 (19,4)
I. Síntesis química	13 (11,8)	6 (10,0)	4 (13,8)	3 (14,3)
II. Estudios preclínicos	9 (8,2)	4 (6,7)	4 (13,8)	1 (4,8)
III. Estudios clínicos	28 (25,5)	13 (21,7)	9 (31,0)	6 (28,6)
IV. Forma admin ^d	22 (20,0)	12 (20,0)	4 (13,8)	6 (28,6)
V. Reacciones adversas	23 (20,9)	13 (21,7)	8 (27,6)	2 (9,5)
VI. Eficacia post-comer ^e	11 (10,0)	9 (15,0)	0	2 (9,5)
VII. Miscelánea ^f	4 (3,6)	3 (5,0)	0	1 (4,8)
4. Aspectos económicos	11 (4,4)	8 (7,4)	2 (2,6)	1 (1,5)
5. Aspectos regulatorios	7 (2,8)	5 (4,6)	1 (1,3)	1 (1,5)
6. Críticas	18 (7,2)	13 (12,0)	3 (3,9)	2 (3,0)
7. Otros ^g	55 (21,9)	19 (17,6)	8 (10,5)	28 (41,8)

^aNúmero de registros por categoría y porcentaje respecto a la suma de registros de las siete categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría o subcategoría. ^cLos porcentajes de las subcategorías se calculan por columnas y en base a la suma total de registros de las subcategorías (110 en total, 60 para NYT, 29 para TTL y 21 para LVG). ^dSe refiere a la preparación de la solución inyectable y a la vía de administración. ^eEficacia post-comercialización. ^fRegistros sobre aspectos farmacológicos no clasificables en ninguna subcategoría anterior. ^gInformación sobre la arsfenamina no clasificable en ninguna categoría anterior.

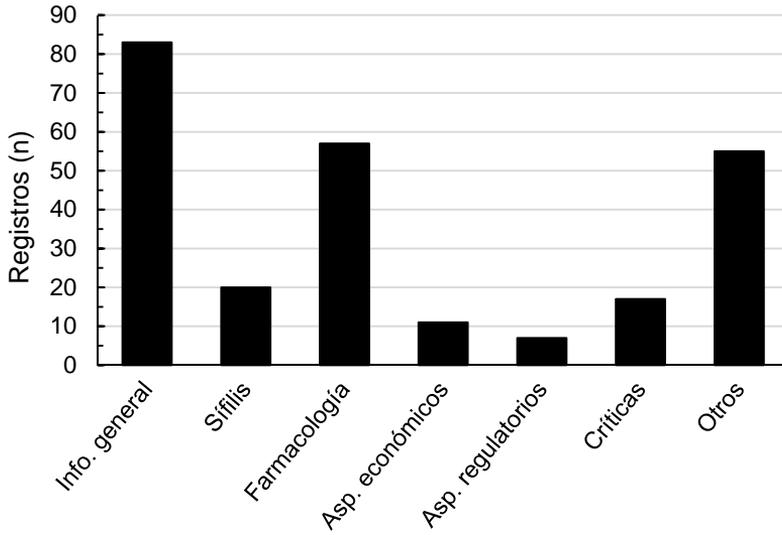


Figura 4.2. Distribución por categorías de los 165 registros sobre la arsfenamina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

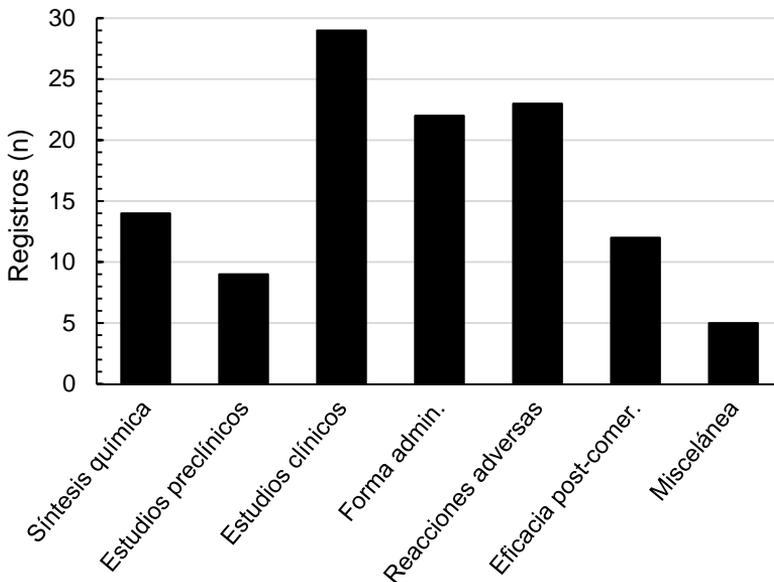


Figura 4.3. Distribución por subcategorías farmacológicas de los 57 registros sobre la arsfenamina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

Tabla 4.9. Número de categorías asignadas a un mismo registro sobre arsfenamina.

	TOTAL N=165	NYT^a (73, 44,2%)	TTL (48, 29,1%)	LVG (44, 26,7%)
1 categoría, n (%) ^b	90 (54,5)	42 (57,5)	23 (47,9)	25 (56,8)
2 categorías	44 (26,7)	19 (26,0)	13 (27,1)	12 (27,3)
3 categorías	18 (10,9)	6 (8,2)	6 (12,5)	6 (13,6)
4 categorías	2 (1,2)	0	2 (4,2)	0
5 categorías	2 (1,2)	2 (2,7)	0	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros.

Tabla 4.10. Número de subcategorías asignadas a un mismo registro sobre arsfenamina clasificado en la categoría *Farmacología*.

	TOTAL N=57	NYT^a (28, 49,1%)	TTL^a (16, 28,1%)	LVG^a (13, 22,8%)
1 subcategoría, n (%) ^b	23 (40,4)	8 (28,6)	8 (50,0)	7 (53,8)
2 subcategorías	20 (35,1)	13 (46,4)	3 (18,8)	4 (30,8)
3 subcategorías	7 (12,3)	3 (10,7)	2 (12,5)	2 (15,4)
4 subcategorías	5 (8,8)	3 (10,7)	2 (12,5)	0
5 subcategorías	2 (3,5)	1 (3,6)	1 (6,3)	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros.

d) Paul Ehrlich y el Premio Nobel

Con motivo del centenario de la muerte de Paul Ehrlich en 1915, se analizaron los registros relacionados con Paul Ehrlich, la concesión de su Premio Nobel en 1908 y su muerte, en 1915.

Un total de 16 registros (9,7%) recogen información sobre la concesión del Premio Nobel a Paul Ehrlich en 1908. Por otro lado, su muerte se reflejó en sólo 4 (2,4%) publicaciones, dos en el NYT y TTL. La mención a su muerte pasó desapercibida en LVG (**Tabla 4.11**).

Tabla 4.11. Número de registros sobre la arsfenamina, la concesión del Premio Nobel a Paul Ehrlich y sobre su muerte publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

	Total N=165	NYT^a (73, 44,2%)	TTL (48, 29,1%)	LVG (44, 26,7%)
Premio Nobel, n (%) ^b	15 (9,1)	7 (9,6)	6 (12,5)	2 (4,5)
Muerte Paul Ehrlich	4 (2,4)	2 (2,7)	2 (4,2)	0

^aNúmero de registros y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bEntre paréntesis, número de registros y porcentaje respecto al número total de registros. Porcentajes calculados por columnas.

Paul Ehrlich recibió el Premio Nobel por sus aportaciones en el campo de la inmunología, pero en algunas ocasiones, la razón del Premio se asigna erróneamente al descubrimiento de la arsfenamina. De los 15 registros analizados en los que se menciona el Premio Nobel de Ehrlich, sólo en una ocasión se asignó erróneamente, en el artículo publicado en NYT el 23 de febrero de 1923 titulado *Has Dr. Friedmann Really Found A Tuberculosis Cure?*, el autor menciona que la razón por la que le concedieron el Premio fue por el descubrimiento de la arsfenamina.

Por otro lado, sólo 4 (26,7%) registros mencionan correctamente la razón del Premio, mientras que el resto (8, 53,3%) no la especifican.

4.4.2 Análisis cualitativo de los registros

Tras el análisis cuantitativo de los 165 registros seleccionados durante el segundo cribado (**Figura 3.1**), se seleccionaron de manera subjetiva, un total de 28 (17,0%) registros que contenían información sobre la arsfenamina con una orientación más divulgativa.

a) Características de los registros divulgativos

La mayoría (89,3%) de los registros divulgativos están son artículos (89,3%), sin imágenes (92,9%) y publicados en miércoles (21,4%), como recoge la **Tabla 4.12**.

Las principales categorías temáticas de los registros divulgativos son *Farmacología* (36,6%) seguida de *Información general* (31,0%). Las subcategorías farmacológicas con mayor número de registros en total son *Estudios clínicos* (25,4%) y *Administración* (20,9%), como se detalla en la **Tabla 4.13**. El 92,9% de los registros divulgativos incluyen información farmacológica sobre la arsfenamina (*Farmacología*) y el 78,6% mencionan el compuesto de un modo general y sin detalle (*Información general*). El 85,7% de los registros divulgativos contiene información sobre dos o más categorías (**Tabla 4.14**), en las que la combinación de categorías con mayor número de registros es *Información general* y *Farmacología* (67,9% de los registros).

De los 26 (92,3%) registros divulgativos con información farmacológica, las subcategorías con mayor número de registros son *Estudios clínicos* (65,4%) y *Administración* (53,8%) (**Tabla 4.14**). El 78,6% de los registros divulgativos contiene información sobre dos o más subcategorías farmacológicas, en las que la combinación de subcategorías con mayor número de registros es *Estudios clínicos* y *Administración* (38,5% de los registros) (**Tabla 4.15**).

Tabla 4.12. Características de los 28 registros divulgativos sobre la arsfenamina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

	Total N=28	NYT (12, 42,9%)^a	TTL (11, 39,3%)	LVG (5, 17,9%)
Tipo de registro, n (%) ^{b,c}				
Artículo	25 (89,3)	9 (75,0)	11 (100)	5 (100)
Carta al editor	2 (3,6)	2 (8,3)	0	0
Editorial	1 (7,1)	1 (16,7)	0	0
Nº de palabras, n (DE), intervalo	1.187,7 (853,8)	1.118,8 (716,9)	1.218,5 (1.125,6)	1.285,4 (557,4)
	173 – 3.174	292 – 2.545	173 – 3.174	850 – 2.130
Autoría, n (%) ^d				
Firmado	14 (50,0)	4 (36,4)	5 (45,5)	5 (100)
MD	7 (50,0)	2 (50,0)	0	5 (100)
Corresponsal	4 (24,6)	0	4 (80,0)	0
Corresp. médico ^e	2 (14,3)	1 (25,0)	1 (20,0)	0
Otro ^f	1 (7,1)	1 (25,0)	0	0
Sin firmar	14 (50,0)	8 (66,7)	6 (54,5)	0
Imágenes ^g , n (%)				
Sí	2 (7,1)	1 (8,3)	0	1 (20,0)
No	26 (92,9)	11 (91,7)	11 (100)	4 (80,0)
Día publicación, n (%)				
Lunes	4 (14,3)	0	2 (18,2)	2 (40,0)
Martes	4 (14,3)	1 (8,3)	3 (27,3)	0
Miércoles	6 (21,4)	5 (41,7)	0	1 (20,0)
Jueves	4 (14,3)	1 (8,3)	1 (9,1)	2 (40,0)
Viernes	4 (14,3)	2 (16,7)	2 (18,2)	0
Sábado	3 (10,7)	0	3 (27,3)	0
Domingo	3 (10,7)	3 (25,0)	0	0

^aEntre paréntesis, número de registros por diario y su porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bNúmero de registros y porcentaje respecto al total de registros. Porcentajes calculados por columnas. ^cNo hay ninguna publicación de tipo “comentario”. ^dPorcentajes calculados sobre las dos categorías (firmado vs sin firmar); los porcentajes de las subcategorías se calculan sobre la opción “firmado”. ^eCorresponsal médico. ^fRegistros firmados pero que no especifican ningún cargo. ^gRegistros con alguna imagen relacionada con la arsfenamina o Paul Ehrlich.

Tabla 4.13. Clasificación por categorías y subcategorías de los 28 registros divulgativos sobre la publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

Categoría, n (%)^a	TOTAL (28/71)^b	NYT (12/31)	TTL (11/27)	LVG (5/13)
1. Información general	22 (31,0)	8 (25,8)	9 (33,3)	5 (38,5)
2. Sífilis	11 (15,5)	3 (9,7)	5 (18,5)	3 (23,1)
3. Farmacología ^c	26 (36,6)	12 (38,7)	10 (37,0)	4 (30,8)
I. Síntesis química	8 (11,9)	3 (8,8)	3 (12,0)	2 (25,0)
II. Estudios preclínicos	9 (13,4)	4 (11,8)	4 (16,0)	1 (12,5)
III. Estudios clínicos	17 (25,4)	6 (17,6)	8 (32,0)	3 (37,5)
IV. Administración	14 (20,9)	10 (29,4)	3 (12,0)	1 (12,5)
V. Reacciones adversas	11 (16,4)	6 (17,6)	5 (20,0)	0
VI. Eficacia postcomer. ^d	5 (7,5)	4 (11,8)	1 (4,0)	0
VII. Miscelánea	3 (4,5)	1 (2,9)	1 (4,0)	1 (12,5)
4. Aspectos económicos	1 (1,4)	1 (3,2)	0	0
5. Aspectos regulatorios	3 (4,2)	2 (6,5)	1 (3,7)	0
6. Críticas	5 (7,0)	4 (12,9)	0	1 (7,7)
7. Otros	3 (4,2)	1 (3,2)	2 (7,4)	0

^aNúmero de registros por categoría y porcentaje respecto a la suma de registros de las siete categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría o subcategoría. ^cLos porcentajes de las subcategorías se calculan por columnas y en base a la suma total de registros de las subcategorías (67 en total, 34 para NYT, 25 para TTL y 8 para LVG). ^dEficacia postcomercialización.

Tabla 4.14. Distribución de los 28 registros divulgativos sobre arsenamina según el número de categorías en los que se clasificaron.

	TOTAL (N=28)	NYT 12 (42,9%)^a	TTL 11 (39,3%)	LVG 5 (17,8%)
1 categoría, n (%) ^b	4 (14,3)	2 (16,7)	1 (9,1)	1 (20,0)
2 categorías	11 (39,3)	5 (41,7)	6 (54,5)	0
3 categorías	8 (28,6)	3 (25,0)	1 (9,1)	4 (80,0)
4 categorías	3 (10,7)	0	3 (27,3)	0
5 categorías	2 (7,1)	2 (16,7)	0	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros

Tabla 4.15. Distribución de los 26 registros informativos que abordan aspectos farmacológicos sobre la arsenamina según el por número de subcategorías en los que se clasificaron.

	TOTAL (N=26)	NYT (n=12)	TTL (n=10)	LVG (n=4)
1 subcategoría, n, (%) ^a	5 (19,2)	1 (8,3)	3 (30,0)	1 (25,0)
2 subcategorías	8 (30,8)	5 (41,7)	1 (10,0)	2 (50,0)
3 subcategorías	4 (15,4)	2 (16,7)	1 (10,0)	1 (25,0)
4 subcategorías	5 (19,2)	3 (25,0)	2 (20,0)	0
5 subcategorías	2 (7,7)	1 (6,25)	1 (10,0)	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros

b) Análisis de la calidad científica mediante el índice de Oxman

Los resultados del análisis de los 28 registros divulgativos mediante el índice de calidad científica de Oxman (*Index of Scientific Quality, ISQ*) se resumen en la **Tabla 4.16**.

Tabla 4.16. Evaluación de la calidad científica (mediante el Índice de Calidad Científica, ISQ) de los 28 registros informativos sobre la arsfenamina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1909 y 1949.

	TOTAL	NYT	TTL	LVG	p ^a
Registros, n (%) ^b	28 (100)	12 (42,9)	11 (39,3)	5 (17,8)	
Puntuación ISQ promedio (DE), intervalo	23,2 (4,0) 13,3 – 30,5	24,3 (2,9) 18,8 – 27,8	23,4 (5,0) 13,3 – 30,5	20,1 (2,1) 17,8 – 23,3	NS
Parámetros Oxman promedio (DE), intervalo					
1. Aplicabilidad	3,8 (1,0) 2 – 5	4,0 (0,9) 2 – 5	3,8 (1,0) 2 – 5	3,6 (1,0) 2 – 5	NS
2. Opiniones vs hechos	4,0 (1,0) 1 – 5	4,2 (0,9) 2 – 5	4,1 (1,0) 1 – 5	3,6 (0,9) 2 – 5	NS
3. Validez	3,0 (1,1) 1 – 5	3,1 (1,2) 1 – 5	3,0 (1,2) 1 – 5	2,9 (1,1) 1 – 5	NS
4. Magnitud	3,1 (0,9) 1 – 5	3,2 (1,0) 1 – 5	3,2 (0,9) 1 – 5	2,7 (0,7) 1 – 4	NS
5. Precision	2,5 (1,2) 1 – 5	2,9 (1,2) 1 – 5	2,6 (1,2) 1 – 5	1,6 (0,8) 1 – 3	<0,05
6. Consistencia	3,4 (1,1) 1 – 5	3,5 (1,0) 1 – 5	3,4 (1,2) 1 – 5	3,2 (1,0) 1 – 5	NS
7. Consecuencias	3,3 (0,8) 1 – 5	3,4 (0,8) 1 – 5	3,3 (0,8) 2 – 5	2,7 (0,5) 2 – 3	<0,01
8. Global	3,3 (0,8) 1 – 5	3,5 (0,7) 2 – 5	3,3 (0,9) 1 – 5	3,1 (0,6) 2 – 4	NS

^aComparación one-way ANOVA de los valores promedio de los parámetros entre diarios. Significación estadística en p<0,05. NS: diferencias estadísticamente no significativas.

^bNúmero de registros totales y porcentajes. Porcentaje de cada diario calculado en base al número total de registros analizados (n=28). ^cValores ISQ promedios. Promedio, desviación estándar (DE), y rango. El ISQ de cada registro es la suma de los 7 primeros parámetros (1-7); el parámetro “Global” no forma parte del cálculo del ISQ. No existen diferencias estadísticas significativas entre las puntuaciones ISQ promedio de los tres diarios..

El ISQ promedio de los 28 registros divulgativos es de 23,2 sobre 35 (ISQ_n = 57,8 sobre 100). Por diarios, el NYT es la publicación con ISQ promedio más alto (ISQ_n 61,8), seguido por TTL (ISQ_n 58,4) (**Tabla 4.17**).

Según los 7 parámetros con los que se calcula el ISQ, el parámetro *Opiniones vs hechos* posee la mayor puntuación tanto en su total (promedio de 4,0 sobre 5), como por diarios (NYT 4,2; TTL 4,1; LVG 3,6). Por otro lado, *Precisión*, que evalúa la presencia de información estadística, obtuvo las puntuaciones más bajas tanto en el conjunto de registros (promedio 2,5 sobre 5) como por diarios (NYT 2,9; TTL 2,6; LVG 1,6) (**Figura 4.4**).

Tabla 4.17. ISQ promedio total y por diarios de los 28 registros divulgativos sobre arsfenamina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

	TOTAL	NYT	TTL	LVG
Registros, n, (%)	28 (100) ^a	12 (42,9)	11 (39,3)	5 (17,9)
ISQ^b				
promedio (DE)	23,2 (4,0)	24,3 (2,9)	23,4 (5,0)	20,1 (2,2)
Intervalo	13,3 – 30,5	18,8 – 27,8	13,3 – 30,5	17,8 – 23,3
ISQ_n^c				
promedio (DE)	57,8 (14,2)	61,8 (10,5)	58,4 (17,9)	46,6 (7,9)
Intervalo	22,3 – 83,9	42,0 – 74,1	22,3 – 83,9	38,4 – 58,0

^aLa suma de porcentajes no suma 100 debido al redondeo de decimales. ^b*Index of Scientific Quality*, se calcula individualmente para cada registro a través de la suma de las puntuaciones promedio de los parámetros *Aplicabilidad*, *Opiniones vs Hechos*, *Validez*, *Magnitud*, *Precisión*, *Consistencia* y *Consecuencias*. Los valores del ISQ comprendidos entre 7 (mínimo) y 35 (máximo). ^cISQ normalizado (ISQ_n), calculado en una escala de 0 (mínimo) a 100 (máximo).

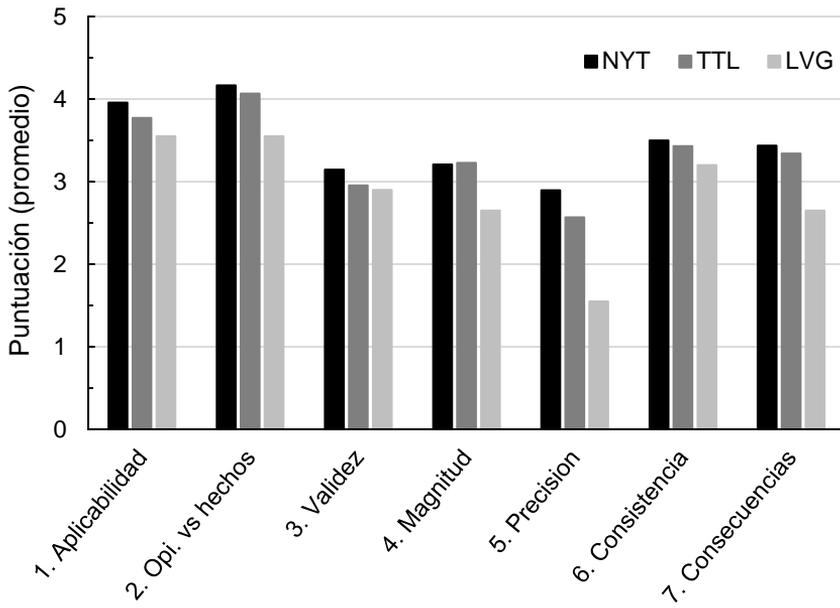


Figura 4.4. Puntuaciones promedio de los 7 parámetros evaluados por el Índice de Calidad Científica (*Index of Scientific Quality, ISQ*) de los 28 registros informativos sobre la arsfenamina.

4.5 LAS SULFAMIDAS

4.5.1 Análisis cuantitativo de los registros

El análisis de cuantitativo de los registros sobre las sulfamidas se realizó sobre un total de 1.313 registros obtenidos a partir del segundo cribado, como se detalla en la **Figura 3.2** en el apartado de métodos. De ellos, 986 (75,1%) pertenecían a NYT, 193 (14,7%) a TTL y 134 (10,2%) a LVG.

a) Distribución cronológica

Los registros recopilados se publicaron entre 1936, tras descubrir el Prontosil, y 1949, década en la que la penicilina y la estreptomycin sustituyeron a las sulfamidas en el tratamiento de infecciones bacterianas. Si bien la búsqueda de registros se inició en 1908, año en que Paul Gelmo sintetizó la sulfanilamida, no se publicó ningún registro sobre el compuesto o alguno de sus derivados hasta 1936.

Los registros sobre la sulfanilamida y sus derivados se publicaron en su mayoría (n=696, 53,0%) entre 1939 y 1947, con más de 40 registros por año. De ellos, la mayoría (612, 68,3%) aparecieron en NYT; 61 (31,6%) en TTL y 5 (3,7%) en LVG. La **Figura 4.5** recoge la distribución de los registros según su año de publicación y diario. Se observa que el NYT posee un pico de registros entre 1937 y 1954, con un total de 803 (81,4%) registros y más de 20 publicaciones por año. Los años en los que TTL publicó más registros, un total de 11 por año, fueron 1938, 1939 y 1943. En el caso de LVG, 1954 fue el año que más registros (n=11, 8,2%) se publicaron.

La primera publicación de información relacionada con las sulfamidas tuvo lugar el 5 y 6 de junio de 1936 en el NYT y TTL, respectivamente. La noticia recogía la publicación de dos artículos científicos en la revista *Lancet* sobre el tratamiento con éxito de 38 casos de fiebre puerperal mediante Prontosil. La primera mención de las sulfamidas en LVG data del 21 de agosto de 1938, en la que el

registro titulado *Revista de Sanidad de guerra*, anuncia la publicación del número 14 de la revista y en la que se recoge la información del doctor d'Harcourt sobre la curación de heridas con sulfamidas.

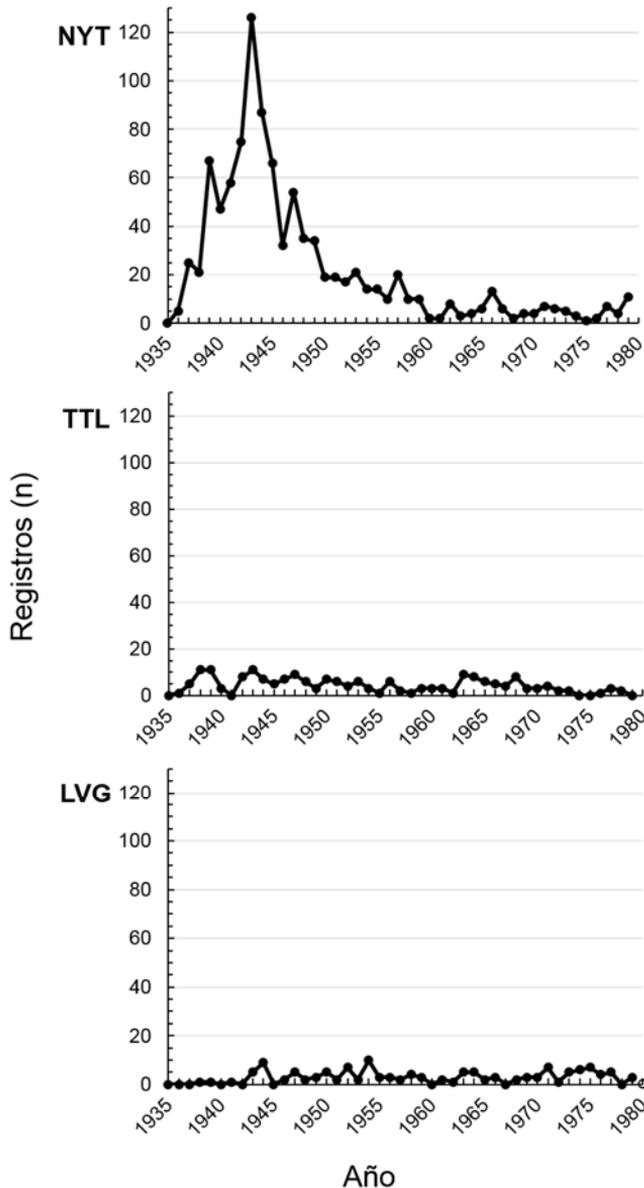


Figura 4.5. Distribución cronológica de los 1.313 registros sobre las sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979. Sólo se representa el periodo entre 1935 y 1979; anteriormente a 1935 no se publicó nada relacionado con las sulfamidas.

b) Características generales de los registros

Entre las 1.313 publicaciones analizadas, predominan aquellas en formato artículo (97,0%) tanto en total (n=1,273, 97,0%) como por diario (98,0% NYT, 92,2% TTL y 96,3% LVG). Las cartas al director tienen una representación muy menor (**Tabla 4.18**), y la presencia de editoriales se limita únicamente a NYT (n=4).

El 41,7% de los registros están firmados por su autor, principalmente por diversos autores (tanto periodistas como personajes públicos y lectores) (n=237, 43,0%), seguido de corresponsales médicos y escritores científicos (*science writer*) (n=206, 37,7%), y médicos (n=64, 11,7%). Un total de 157 (12,1%) registros incluyen imágenes complementarias al texto, aunque sólo 14 (8,8%) están relacionadas con las sulfamidas, 8 en NYT, 3 en TTL y 3 en LVG.

Los 1.313 registros se publicaron durante los siete días de la semana, aunque una tercera parte (n=441, 33,6%) se publicaron en domingo, la mayoría pertenecientes al NYT (n=404, 91,6% sobre las publicaciones dominicales). Sin embargo, también destaca la ausencia de publicaciones en domingo en TTL y en lunes en LVG.

La extensión por palabras no se ha podido obtener debido a cambios en la información disponible de las hemerotecas.

El término *sulfa* o *sulfas* es la referencia más empleada para referirse a las sulfamidas en el conjunto de registros (n=892, 58,1%) y en los tres diarios (NYT, 71,4%, TTL 14,7%, LVG 12,4%, respecto los 892 registros con mención a las sulfas). El segundo término más usado es *sulfanilamida* (**Tabla 4.19**).

El uso de las sulfamidas en periodos de guerra también quedó reflejado. Un total de 195 (14,9%) registros mencionaban de manera directa el uso de las sulfamidas durante la guerra, en su mayoría en el NYT (n=175, 17,7% sobre el total de registros del NYT) y en segundo plano en TTL (17, 8,8%) y LVG (3, 2,2%).

Tabla 4.18. Características generales de los 1.313 registros sobre las sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979.

	Total N=1.313	NYT^a (986, 75,1%)	TTL^a (193, 14,7%)	LVG^a (134, 10,2%)
Tipo registro, n (%)				
Artículo	1273 (97,0)	966 (98,0)	178 (92,2)	129 (96,3)
Carta al editor	28 (2,1)	16 (1,6)	12 (6,2)	5 (3,7)
Editorial	4 (2,1)	4 (0,4)	0	0
Comentario	8 (0,6)	0	3 (1,6)	0
Autoría, n (%) ^b				
Firmado	547 (41,7)	384 (38,9)	103 (53,4)	60 (44,8)
MD ^c	64 (11,7)	48 (12,5)	8 (7,8)	8 (13,3)
Corresponsal	42 (7,7)	9 (2,3)	33 (32,0)	0
Corresp. médico ^d	206 (37,7)	169 (44,0)	37 (35,9)	0
Otro ^e	235 (43,0)	158 (41,1)	25 (24,3)	52 (86,7)
Sin firmar	766 (58,3)	602 (61,1)	90 (46,6)	74 (55,2)
Imágenes ^f , n (%)				
Sí	159 (12,1)	130 (13,2)	21 (10,9)	8 (6,0)
Rel. sulfas ^g	14 (8,8)	8 (6,2)	3 (14,3)	3 (37,5)
No rel. sulfas	145 (91,2)	122 (93,8)	18 (85,7)	5 (62,5)
No	1154 (87,9)	856 (86,8)	172 (89,1)	126 (94,0)
Día publicación, n (%)				
Lunes	118 (9,0)	76 (7,7)	42 (21,8)	0
Martes	159 (12,1)	105 (10,6)	28 (14,5)	26 (19,4)
Miércoles	141 (10,7)	94 (9,5)	29 (15,0)	18 (13,4)
Jueves	163 (12,4)	107 (10,9)	34 (17,6)	22 (16,4)
Viernes	151 (11,5)	100 (10,1)	37 (19,2)	14 (10,4)
Sábado	140 (10,7)	100 (10,1)	23 (11,9)	17 (12,7)
Domingo	441 (33,6)	404 (41,0)	0	37 (27,6)

^aEntre paréntesis, número de registros por diario y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bPorcentajes calculados sobre las categorías *firmado* y *sin firmar*; los porcentajes de las subcategorías se calculan sobre la opción *firmado*. ^cMedical doctor, médico. ^dCorresponsal médico, incluye a escritores científicos (*science writer*). ^eRegistros firmados, pero sin cargo especificado. ^fRegistros acompañados por alguna imagen. ^gImagen/es relacionada/s con las sulfamidas.

Tabla 4.19. Clasificación por tipo de sulfamida de los 1.313 registros sobre sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979.

Categorías, n (%)^a	TOTAL (1313/1536)^b	NYT (986/1177)	TTL (193/220)	LVG (134/139)
Sulfa/s (genérico)	892 (58,1)	637 (54,1)	144 (65,5)	111 (79,9)
Prontosil	50 (3,3)	17 (1,4)	27 (12,3)	6 (4,3)
Sulfanilamida	342 (22,3)	300 (25,5)	31 (14,1)	11 (7,9)
Sulfonamida	14 (0,9)	14 (1,2)	0	0
Sulfapiridina, M&B 693	38 (2,5)	27 (2,3)	9 (4,1)	2 (1,4)
Sulfatiazol	46 (3,0)	41 (3,5)	3 (1,4)	2 (1,4)
Sulfaguanidina	16 (1,0)	15 (1,3)	1 (0,5)	0
Sulfadiazina	57 (3,7)	56 (4,8)	1 (0,5)	0
Sulfacetamida	2 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,7)
Otras sulfas	79 (5,1)	69 (5,9)	4 (1,8)	6 (4,3)

^aNúmero de registros por categoría de fármaco y porcentaje respecto a la suma de registros de las 10 categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros analizados y suma de los registros asignados a cada categoría de fármaco. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría de fármaco.

a) Clasificación por categorías

Los 1.313 registros analizados se clasificaron en categorías y subcategorías función de los temas que se abordaban en cada noticia. Los resultados de la clasificación se resumen en la **Tabla 4.20**.

Las categorías con mayor número de registros en total son *Información general* (50,2%), seguida por la categoría *Farmacología* (26,7%) (**Figura 4.6**). Las noticias clasificadas en la categoría *Información general* contenían información muy breve sobre algún aspecto médico-científico sobre las sulfamidas. Los aspectos relacionados con la regulación por parte de las autoridades de la disponibilidad de las sulfamidas (n=91).

Los 523 (26,7%) registros con información relativa a aspectos farmacológicos de sobre las sulfamidas, abordaban principalmente

temas relacionados con los estudios clínicos (24,6%), la forma de administración (18,3%) y las reacciones adversas (15,59%) (**Figura 4.7**).

Tabla 4.20. Clasificación por categorías y subcategorías de los 1.313 registros sobre sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979.

Categorías, n (%)^a	TOTAL (1313/1958)^b	NYT (986/1533)	TTL (193/268)	LVG (134/157)
1. Información general	982 (50,2)	782 (51,0)	121 (45,1)	79 (50,3)
2. Enfermedad	139 (7,1)	117 (7,6)	16 (6,0)	6 (3,8)
3. Farmacología ^c	523 (26,7)	404 (26,4)	77 (28,7)	42 (26,8)
I. Síntesis química	68 (8,5)	57 (9,3)	8 (6,6)	3 (4,7)
II. Estudios preclínicos	108 (13,5)	89 (14,4)	14 (11,5)	5 (7,8)
III. Estudios clínicos	197 (24,6)	149 (24,2)	32 (26,2)	16 (25,0)
IV. Forma admin ^d	147 (18,3)	121 (19,6)	19 (15,6)	7 (10,9)
V. Reacciones adversas	124 (15,5)	98 (15,9)	15 (12,3)	11 (17,2)
VI. Eficacia post-comer ^e	100 (12,5)	63 (10,2)	27 (22,1)	10 (15,6)
VII. Miscelánea ^f	58 (7,2)	39 (6,3)	7 (5,7)	12 (18,8)
4. Aspectos económicos	50 (2,6)	36 (2,3)	8 (3,0)	6 (3,8)
5. Aspectos regulatorios	91 (4,6)	70 (4,6)	16 (6,0)	5 (3,2)
6. Críticas	21 (1,1)	13 (0,8)	3 (1,1)	5 (3,2)
7. Otros ^g	152 (7,8)	111 (7,2)	27 (10,1)	14 (8,9)

^aNúmero de registros por categoría y porcentaje respecto a la suma de registros de las siete categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros analizados y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría o subcategoría. ^cLos porcentajes de las subcategorías se calculan por columnas y en base a la suma total de registros de las subcategorías (802 en total, 616 para NYT, 122 para TTL y 64 para LVG). ^dSe refiere a la forma y a la vía de administración. ^eEficacia post-comercialización. ^fRegistros sobre aspectos farmacológicos no clasificables en ninguna subcategoría anterior. ^gInformación sobre las sulfamidas no clasificable en ninguna categoría anterior.

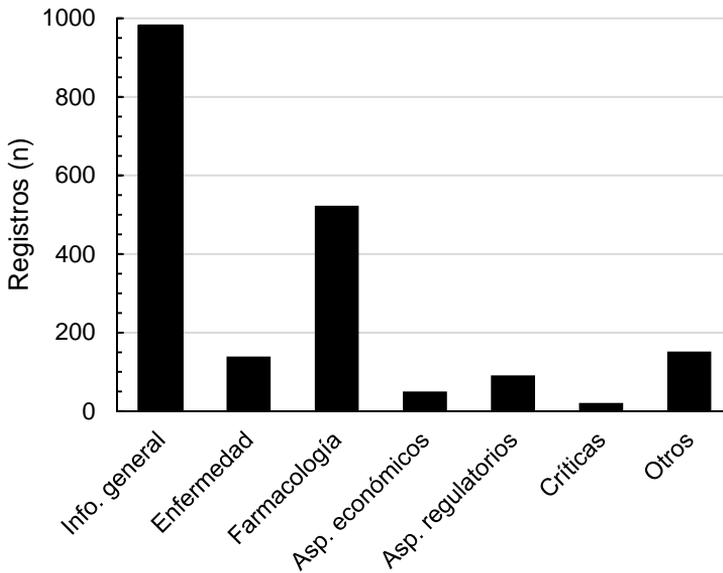


Figura 4.6. Distribución por categorías de los 1.313 registros sobre las sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979.

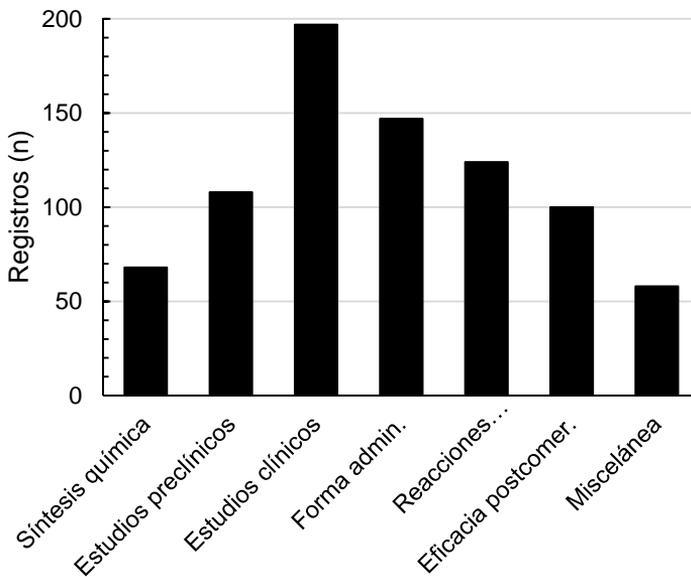


Figura 4.7. Distribución por subcategorías farmacológicas de los 523 registros sobre sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979.

La información disponible de los 1.313 registros se clasificó mayoritariamente en una sola categoría (n=758, 57,7%), tanto en general como por diarios (**Tabla 4.21**). Sólo un registro recoge información clasificada en 6 de las 7 categorías; se publicó en TTL el 19 de octubre de 1937, se tituló *Drug Preparation Blamed In Deaths* y recogía información sobre las muertes causadas por una preparación de sulfanilamida disuelta en etilenglicol.

En cuanto a la información sobre aspectos farmacológicos de las sulfamidas, la mayoría de registros incluyen información clasificable en una (n=340, 65,0%) y dos (n=135, 25,8%) áreas temáticas distintas (**Tabla 4.22**). Cabe destacar el artículo *Modern Chemotherapy*, publicado en TTL el 16 de junio de 1943 que recoge la historia de las sulfamidas y que incluye información clasificada en 6 subcategorías farmacológicas distintas.

Tabla 4. 21. Distribución de los 1.313 registros sobre sulfamidas según el número de categorías en los que se clasificaron.

	TOTAL (N=1313)	NYT 986 (75,1%)^a	TTL 193 (14,7%)	LVG 134 (10,2%)
1 categoría, n (%) ^b	758 (57,7)	548 (55,6)	114 (59,1)	96 (71,6)
2 categorías	382 (29,1)	307 (31,1)	49 (25,4)	26 (19,4)
3 categorías	127 (9,7)	108 (11,0)	16 (8,3)	3 (2,2)
4 categorías	11 (0,8)	9 (0,9)	2 (1,0)	0
5 categorías	1 (0,1)	1 (0,1)	0	0
6 categorías	1 (0,1)	1 (0,1)	0	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros

Tabla 4. 22. Distribución por número de subcategorías farmacológicas de los 523 registros divulgativos sobre sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

	TOTAL N=523	NYT (%)^a	TTL (%)^a	LVG (%)^a
1 subcategoría, n (%) ^b	340 (65,0)	260 (64,4)	54 (70,1)	26 (61,9)
2 subcategorías	135 (25,8)	109 (27,0)	13 (16,9)	13 (31,0)
3 subcategorías	42 (8,0)	30 (7,4)	8 (10,4)	4 (9,5)
4 subcategorías	10 (1,9)	7 (1,7)	3 (3,9)	0
5 subcategorías	4 (0,8)	4 (1,0)	0	0
6 subcategorías	1 (0,2)	0	1 (1,3)	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros

b) Gerhard Domagk y el Premio Nobel

Un total de 73 registros (5,6%) mencionan a Gerhard Domagk y 38 (2,9%) recogen información sobre la concesión del Premio Nobel a Gerhard Domagk en 1939.

Tabla 4.23. Número de registros por diario que mencionan a Gerhard Domagk y su concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1939. Registros publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979.

	Total N=1.313	NYT^a n=986	TTL n=193	LVG n=134
Gerhard Domagk, n (%) ^b	73 (5,6)	27 (2,7)	18 (9,3)	28 (20,9)
Premio Nobel	38 (2,9)	17 (1,7)	5 (2,6)	16 (11,9)

^aNúmero de registros y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bEntre paréntesis, número de registros y porcentaje respecto al número total de registros. Porcentajes calculados por columnas.

4.5.2 Análisis cualitativo de los registros sobre sulfamidas

Tras el análisis cuantitativo de los 1.313 seleccionados durante el segundo cribado (**Figura 3.2**), se seleccionaron de manera subjetiva, un total de 16 (1,2%) registros que contenían información sobre las sulfamidas con una orientación más divulgativa.

a) Características de los registros divulgativos

Todos los registros divulgativos se publicaron en formato artículo (n=16, 100%), de los que sólo 2 (12,5% sobre el total de registros divulgativos) contenían imágenes relacionadas con las sulfamidas. En su mayoría se publicaron en domingo (37,5%), como recoge la **Tabla 4.24**.

Las dos principales categorías temáticas de los registros divulgativos son *Información general* y *Farmacología* (32,6%, ambas). Las subcategorías farmacológicas con mayor número de registros en total son *Estudios clínicos* (25,5%), *Síntesis química* (18,2%) y *Reacciones adversas* (16,4%), como se detalla en la **Tabla 4.25**. El 43,8% de los registros divulgativos contiene información sobre dos categorías distintas (**Tabla 4.26**), en las que la combinación de categorías con mayor número de registros es *Información general* y *Farmacología* (25,0% de los registros).

El 35,7% de los registros divulgativos contiene información sobre dos o más subcategorías farmacológicas, en las que la combinación de subcategorías con mayor número de registros son *Estudios clínicos* en combinación con *Síntesis química* y *Reacciones adversas* (12,5% de los registros, en ambos casos) (**Tabla 4.27**).

Tabla 4.24. Características generales de los 16 registros sobre las sulfamidas considerados informativos y publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979.

	Total N=16	NYT^a (7, 43,8%)	TTL^a (6, 37,5%)	LVG^a (3, 18,8%)
Tipo registro, n (%)				
Artículo	16 (100)	7 (100)	6 (100)	3 (100)
Carta al editor	0	0	0	0
Editorial	0	0	0	0
Comentario	0	0	0	0
Autoría, n (%) ^b				
Firmado	13 (81,2)	6 (85,7)	4 (66,7)	3 (100)
MD ^c	7 (53,8)	5 (83,3)	0	2 (66,7)
Corresponsal	1 (7,7)	0	1 (25,0)	0
Corresp. médico ^d	3 (23,1)	0	3 (75,0)	0
Otro ^e	2 (15,4)	1 (16,7)	0	1 (33,3)
Sin firmar	3 (18,8)	1 (14,3)	2 (33,3)	0
Imágenes ^f , n (%)				
Sí	3 (18,8)	2 (28,6)	1 (16,7)	0
Rel. sulfas ^g	2 (66,7)	1 (50,0)	1 (100)	0
No rel. Sulfas	1 (33,3)	1 (50,0)	0	0
No	13 (81,3)	5 (71,4)	5 (83,3)	3 (100)
Día publicación, n (%)				
Lunes	2 (12,5)	0	2 (33,3)	0
Martes	1 (6,2)	0	0	1 (33,3)
Miércoles	3 (18,8)	1 (14,3)	2 (33,3)	0
Jueves	2 (12,5)	1 (14,3)	0	1 (33,3)
Viernes	2 (12,5)	0	2 (33,3)	0
Sábado	0	0	0	0
Domingo	6 (37,5)	5 (71,4)	0	1 (33,3)

^aEntre paréntesis, número de registros por diario y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bPorcentajes calculados sobre las categorías *firmado* y *sin firmar*; los porcentajes de las subcategorías se calculan sobre la opción *firmado*. ^cMedical doctor, médico. ^dCorresponsal médico, incluye a escritores científicos (*science writer*). ^eRegistros firmados, pero sin cargo especificado. ^fRegistros acompañados por alguna imagen. ^gImagen/es relacionada/s con las sulfamidas.

Tabla 4.25. Clasificación por categorías y subcategorías de los 16 registros sobre sulfamidas considerados más informativos y publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1979.

Categorías, n (%)^a	TOTAL (16/43)^b	NYT (7/21)	TTL (6/17)	LVG (3/5)
1. Información general	14 (32,6)	7 (33,3)	5 (83,3)	2 (40,0)
2. Enfermedad	10 (23,3)	5 (23,8)	4 (66,7)	1 (20,0)
3. Farmacología ^c	14 (32,6)	6 (28,6)	6 (100)	2 (40,0)
I. Síntesis química	10 (18,2)	4 (15,4)	3 (13,6)	3 (42,9)
II. Estudios preclínicos	8 (14,5)	3 (11,5)	4 (18,2)	1 (14,3)
III. Estudios clínicos	14 (25,5)	7 (26,9)	6 (27,3)	1 (14,3)
IV. Forma admin ^d	6 (10,9)	4 (15,4)	2 (9,1)	0
V. Reacciones adversas	9 (16,4)	6 (23,1)	3 (13,6)	0
VI. Eficacia post-comer ^e	7 (12,7)	1 (3,8)	4 (18,2)	2 (28,6)
VII. Miscelánea ^f	1 (1,8)	1 (3,8)	0	0
4. Aspectos económicos	2 (4,7)	1 (4,8)	1 (16,7)	0
5. Aspectos regulatorios	3 (7,0)	2 (9,5)	1 (16,7)	0
6. Críticas	0	0	0	0
7. Otros ^g	0	0	0	0

^aNúmero de registros por categoría y porcentaje respecto a la suma de registros de las siete categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros analizados y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría o subcategoría. ^cLos porcentajes de las subcategorías se calculan por columnas y en base a la suma total de registros de las subcategorías (55 en total, 26 para NYT, 22 para TTL y 7 para LVG). ^dSe refiere a la forma y a la vía de administración. ^eEficacia post-comercialización. ^fRegistros sobre aspectos farmacológicos no clasificables en ninguna subcategoría anterior. ^gInformación sobre las sulfamidas no clasificable en ninguna categoría anterior.

Tabla 4.26. Distribución de los 16 registros informativos sobre sulfamidas según el número de categorías en los que se clasificaron.

	Total N=16	NYT^a (7, 43,8%)	TTL^a (6, 37,5%)	LVG^a (3, 18,8%)
1 categoría, n (%) ^b	1 (6,2)	0	0	1 (33,3)
2 categorías	7 (43,8)	2 (28,6)	3 (50,0)	2 (66,7)
3 categorías	4 (25,0)	3 (18,8)	1 (16,7)	0
4 categorías	4 (25,0)	2 (28,6)	2 (33,3)	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros

Tabla 4.27. Distribución por número de subcategorías farmacológicas de los 14 registros divulgativos que abordan aspectos farmacológicos sobre sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

	TOTAL N=14	NYT (6, 42,9%)^a	TTL (6, 42,9%)^a	LVG (3, 21,4%)^a
1 subcategoría, n (%) ^b	0	0	0	0
2 subcategorías	4 (28,6)	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (66,7)
3 subcategorías	5 (35,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (33,3)
4 subcategorías	4 (28,6)	2 (33,3)	2 (33,3)	0
5 subcategorías	2 (14,3)	2 (33,3)	0	0
6 subcategorías	1 (7,1)	0	1 (16,7)	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros

b) **Análisis de la calidad científica mediante el índice de Oxman**

Los resultados del análisis de los 16 registros divulgativos mediante el índice de calidad científica de Oxman (*Index of Scientific Quality, ISQ*) se recogen en la **Tabla 4.28**.

El ISQ promedio de los 16 registros divulgativos es de 23,7 sobre 35 (ISQn = 59,5 sobre 100). Por diarios, el NYT es la publicación con ISQ promedio más alto (ISQn 69,3), seguido por TTL (ISQn 54,8) (**Tabla 4.29**).

Según los 7 parámetros con los que se calcula el ISQ, el parámetro *Consecuencias* posee la mayor puntuación en su total (promedio de 3,7 sobre 5); sin embargo los parámetros mejor puntuados por diario son *Consistencia* en NYT (4,1 sobre 5), *Consecuencias* en TTL (3,7 sobre 5) y *Aplicabilidad* en LVG (3,3 sobre 5). Por otro lado, *Precisión*, que evalúa la presencia de información estadística, obtuvo las puntuaciones más bajas tanto en el conjunto de registros (promedio 2,7 sobre 5) como por diarios (NYT 3,0; TTL 2,6; LVG 1,9) (**Figura 4.8**).

Tabla 4.28. Evaluación de la calidad científica (mediante el Índice de Calidad Científica, ISQ) de los 16 registros informativos sobre sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1909 y 1949.

	TOTAL	NYT	TTL	LVG	p ^a
Registros, n (%) ^b	16 (100)	7 (43,8)	6 (37,5)	3 (18,7)	
Puntuación ISQ	23,7 (3,3)	26,4 (1,8)	22,3 (2,4)	20,0 (2,0)	p=0,001
promedio (DE), intervalo	17,8 – 29	23,8 – 29	18,5 – 25	17,8 – 21	
Parámetros Oxman					
promedio (DE), intervalo					
1. Aplicabilidad	3,6 (0,4) 2 – 5	3,9 (0,4) 2 – 5	3,3 (0,3) 2 – 4	3,3 (0,1) 2 – 4	p=0,02
2. Opiniones vs hechos	3,5 (0,5) 2 – 5	3,9 (0,3) 2 – 5	3,4 (0,4) 2 – 5	3,0 (0,3) 2 – 4	p<0,01
3. Validez	3,3 (0,4) 1 – 5	3,6 (0,2) 2 – 5	3,2 (0,4) 1 – 5	2,8 (0,3) 2 – 4	p<0,02
4. Magnitud	3,4 (0,6) 1 – 5	3,9 (0,6) 1 – 5	3,1 (0,4) 1 – 4	2,9 (0,1) 2 – 4	p<0,05
5. Precision	2,7 (0,8) 1 – 5	3,0 (0,6) 1 – 5	2,6 (0,7) 1 – 5	1,9 (0,8) 1 – 4	NS
6. Consistencia	3,5 (0,8) 1 – 5	4,1 (0,4) 3 – 5	3,0 (0,4) 1 – 5	2,8 (0,6) 1 – 4	p<0,001
7. Consecuencias	3,7 (0,6) 1 – 5	4,0 (0,5) 3 – 5	3,7 (0,6) 1 – 5	3,2 (0,6) 2 – 4	NS
8. Global	3,5 (0,5) 2 – 5	3,8 (0,4) 3 – 4	3,3 (0,4) 2 – 5	3,0 (0,4) 2 – 4	p<0,05

^aComparación one-way ANOVA de los valores promedio de los distintos parámetros entre diarios. Significación estadística establecida en p<0.05. NS: diferencias estadísticamente no significativas. ^bNúmero de registros totales y porcentajes. Porcentaje de cada diario calculado en base al número total de registros analizados (n=16). ^cValores ISQ promedios. Promedio, desviación estándar (DE), y rango. El ISQ de cada registro es la suma de los 7 primeros parámetros (1-7); el parámetro "Global" no forma parte del cálculo del ISQ y sólo se emplea para puntuar el registro desde un punto de vista general. Las puntuaciones ISQ pueden variar desde 7 (mínimo) hasta 35 (máximo). No existen diferencias estadísticas significativas entre las puntuaciones ISQ promedio de los tres diarios.

Tabla 4.29. ISQ promedio total y por diarios de los 16 registros divulgativos sobre sulfamidas publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1908 y 1949.

	TOTAL	NYT	TTL	LVG
Registros, n, (%)	16 (100) ^a	7 (43,8)	6 (37,5)	3 (18,8)
ISQ^b				
promedio (DE)	23,7 (3,3)	26,4 (1,8)	22,3 (2,4)	20,0 (2,0)
Intervalo	17,8 – 29	23,8 – 29	18,5 – 25	17,8 – 21
ISQ_n^c				
promedio (DE)	59,5 (11,7)	69,3 (6,6)	54,8 (8,6)	46,4 (7,0)
Intervalo	38,4 – 79	59,8 – 79	41,1 – 65	38,4 – 51

^aLa suma de porcentajes no suma 100 debido al redondeo de decimales. ^b*Index of Scientific Quality*, se calcula individualmente para cada registro a través de la suma de las puntuaciones promedio de los parámetros *Aplicabilidad*, *Opiniones vs Hechos*, *Validez*, *Magnitud*, *Precisión*, *Consistencia* y *Consecuencias*. Los valores del ISQ comprendidos entre 7 (mínimo) y 35 (máximo). ^cISQ normalizado (ISQ_n), calculado en una escala de 0 (mínimo) a 100 (máximo).

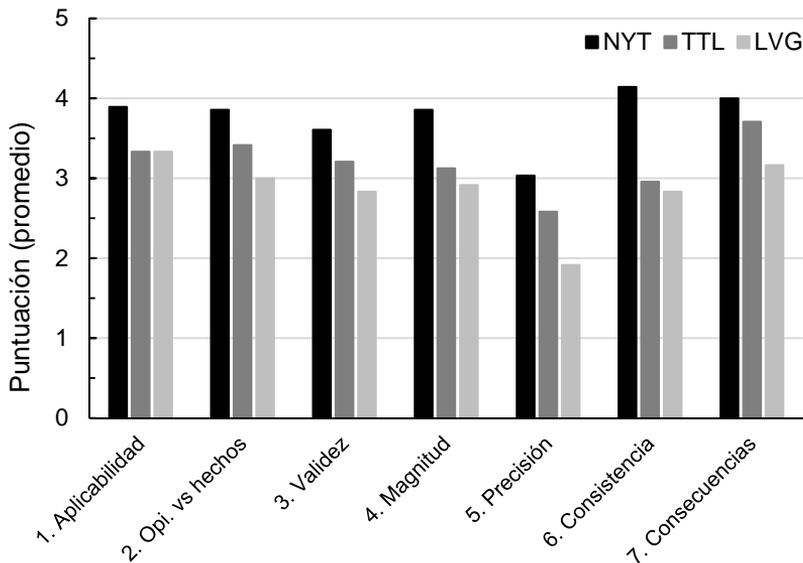


Figura 4.8. Puntuaciones promedio de los 7 parámetros evaluados por el Índice de Calidad Científica (*Index of Scientific Quality*, ISQ) de los 16 registros informativos sobre las sulfamidas.

4.6 ESTREPTOMICINA

4.6.1 Análisis cuantitativo de los registros

El análisis de cuantitativo de los registros sobre la estreptomicina se realizó sobre un total de 1.239 registros obtenidos a partir del segundo cribado, como se detalla en la **Figura 3.3**, en el apartado de métodos. De ellos, 784 (63,3%) pertenecían a NYT, 173 (14,0%) a TTL y 282 (22,8%) a LVG.

a) Distribución cronológica

Los registros recopilados se publicaron entre 1944 y 1979. Si bien la búsqueda de registros se inició en 1940, inicio de la década en la que se descubrió y comercializó la estreptomicina, no se publicó ningún registro sobre el nuevo antibiótico.

Los registros sobre la estreptomicina y sus derivados se publicaron en su mayoría (n=705, 56,9%) entre 1946 y 1952, con más de 60 registros por año en conjunto. De ellos, la mayoría (482, 61,5%) aparecieron en NYT; 76 (43,9%) en TTL y 147 (52,1%) en LVG. La **Figura 4.9** recoge la distribución de los registros según su año de publicación y diario. Se observan dos picos de publicaciones en NYT y LVG, y tres picos en TTL. Si bien la mayoría de los registros se publicaron en 1947, 1948, 1949 y 1952 en NYT, y en 1947, 1948 y 1952 en TTL, los picos de LVG aparecen posteriormente, en 1949, 1950, 1952 y 1954.

El año con más publicaciones fue 1949, con 130 registros (10,5%), la mayoría publicados por NYT (n=86, 11,0%).

El primer registros sobre la estreptomcina se publicó el 13 de agosto de 1944 en NYT, titulado *Notes on Science. Vitamin K given with Aspirin*, y firmado por William L. Lawrence, escritor científico en *The New York Times*, en la que se menciona la publicación en la revista *Lancet* del descubrimiento de un nuevo compuesto llamado

estreptomicina que prevenía el crecimiento de bacterias en crías de pollo.

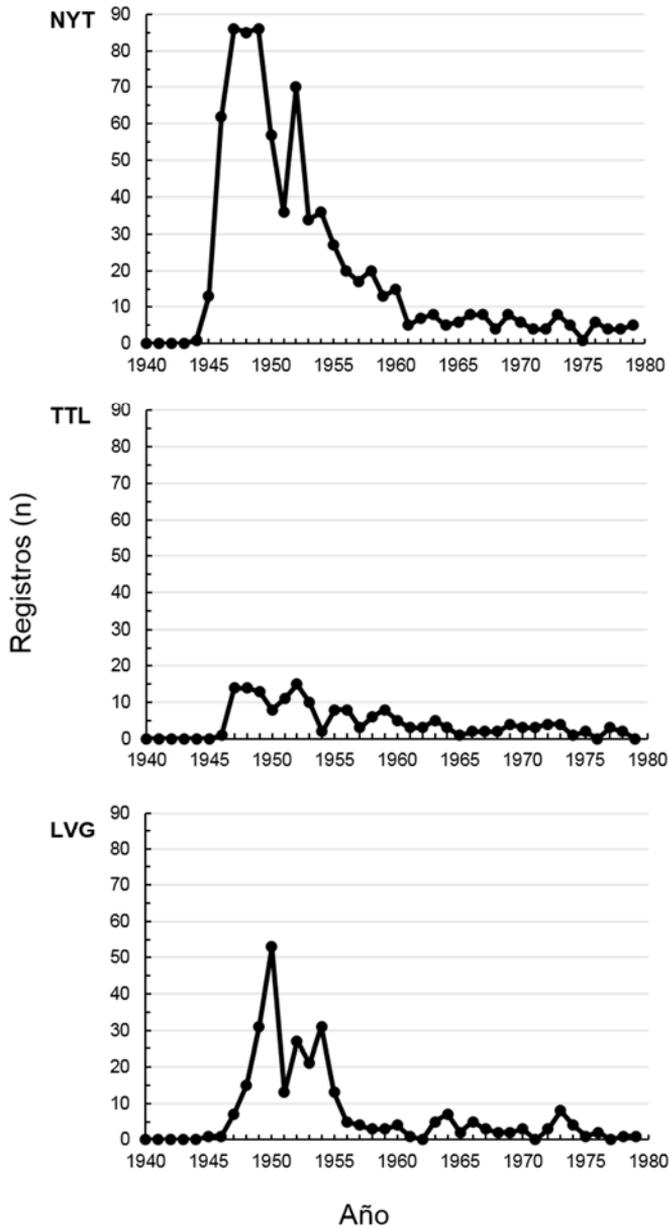


Figura 4.9. Distribución cronológica de los 1.239 registros sobre estreptomicina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979. Sólo se representa el periodo entre 1940 y 1979; anteriormente a 1940 no se publicó nada relacionado con la estreptomicina.

b) Características generales de los registros

Entre las 1.239 publicaciones analizadas, predomina el formato artículo tanto en total (n=1.176, 94,9%) como por diario (98,7% NYT, 93,6% TTL y 85,1% LVG). Las cartas al director y los comentarios tienen una representación muy menor (**Tabla 4.30**), mientras que la presencia de editoriales es nula.

El 34,8% de los registros están firmados por su autor, aunque la mayoría de estos autores pertenecen a la categoría *Otros* (n=183, 42,5%), que incluye tanto a periodistas como a personajes públicos y lectores, todos, sin cargo médico especificado; y a la categoría *Corresponsal médico* (n=155, 36,0%), que incluye tanto a los corresponsales médicos (n=4), como a los escritores científicos (*science writer*) (n=125, todos publicados en NYT) y a los corresponsales científicos (n=4). Los médicos de profesión firman un total de 47 (10,9%) registros. Un total de 111 (9,0%) registros incluyen imágenes complementarias al texto, aunque sólo en 29 (26,1%) registros, éstas están relacionadas con la estreptomicina (NYT 18, TTL 4, LVG 7).

Los 1.239 registros se publicaron durante los siete días de la semana, aunque más de una cuarta parte (n=342, 27,6%) se publicaron en domingo, la mayoría pertenecientes al NYT (n=274, 80,1% sobre las publicaciones dominicales). También cabe destacar la ausencia de publicaciones en TTL en domingo y en lunes en LVG.

La extensión por palabras no se ha podido obtener debido a cambios en la información disponible de las hemerotecas.

La estreptomicina fue el principal término usado para referirse al compuesto (n=1194, 93,4%), aunque en 36 (2,9%) registros también se mencionan a sus derivados, como la dihidroestreptomicina (**Tabla 4.31**). En 7 (0,6%) registros, todos del NYT, quedó reflejado el uso de la estreptomicina durante distintos conflictos armados.

Tabla 4.30. Características generales de los 1.239 registros sobre estreptomocina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

	Total N=1.239	NYT^a (784, 63,3%)	TTL^a (173, 14,0%)	LVG^a (282, 22,8%)
Tipo registro, n (%)				
Artículo	1.176 (94,9)	774 (98,7)	162 (93,6)	240 (85,1)
Carta al editor	6 (0,5)	2 (0,3)	3 (1,7)	1 (0,4)
Editorial	0	0	0	0
Comentario	57 (4,6)	8 (1,0)	8 (4,6)	41 (14,5)
Autoría, n (%) ^b				
Firmado	431 (34,8)	305 (38,9)	73 (42,2)	53 (18,8)
MD ^c	47 (10,9)	37(12,1)	4 (5,5)	6 (11,3)
Corresponsal	46 (10,7)	12 (3,9)	30 (40,1)	4 (7,5)
Corresp. médico ^d	155 (36,0)	125 (41,0)	30 (41,1)	0
Otro ^e	183 (42,5)	131 (43,0)	9 (12,3)	43 (81,1)
Sin firmar	808 (65,2)	479 (61,1)	100 (57,8)	229 (81,2)
Imágenes ^f , n (%)				
Sí	111 (9,0)	91 (11,6)	9 (5,2)	11 (3,9)
Rel. estrepto ^g	29 (26,1)	18 (19,8)	4 (44,4)	7 (63,6)
No rel. estrepto	82 (73,9)	73 (80,2)	5 (55,6)	4 (36,4)
No	1128 (91,0)	693 (88,4)	164 (94,8)	271 (96,1)
Día publicación, n (%)				
Lunes	83 (6,7)	54 (6,9)	29 (16,8)	0
Martes	135 (10,9)	80 (10,2)	20 (11,6)	35 (12,4)
Miércoles	140 (11,3)	75 (9,6)	22 (12,7)	43 (15,2)
Jueves	173 (14,0)	103 (13,1)	29 (16,8)	41 (14,5)
Viernes	192 (15,5)	95 (12,1)	53 (30,6)	44 (15,6)
Sábado	174 (14,0)	103 (13,1)	20 (11,6)	51 (18,1)
Domingo	342 (27,6)	274 (34,9)	0	68 (24,1)

^aEntre paréntesis, número de registros por diario y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bPorcentajes calculados sobre las categorías *firmado* y *sin firmar*; los porcentajes de las subcategorías se calculan sobre la opción *firmado*. ^cMedical doctor, médico. ^dCorresponsal médico, incluye a escritores científicos (*science writer*). ^eRegistros firmados, pero sin cargo especificado. ^fRegistros acompañados por alguna imagen. ^gImagen/es relacionada/s con la estreptomocina.

Tabla 4.31. Distribución de los 1.239 registros en función de la mención de la estreptomicina y sus derivados.

	TOTAL N=1239	NYT^{a,b} (784, 63,3%)	TTL (173, 14,0%)	LVG (282, 22,8%)
Estreptomicina, n (%) ^b	1166 (94,1)	728 (92,9)	171 (98,8)	267 (94,7)
Deriv.estreptomicina	8 (0,6)	6 (0,8)	1 (0,6)	1 (0,4)
Estreptomicina + Deriv.	28 (2,3)	25 (3,2)	0	3 (1,1)
Sin mención directa	37 (3,0)	25 (3,2)	1 (0,6)	11 (3,9)

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. ^bEntre paréntesis, número de registros por diario, y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^cPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros clasificados en categorías. Porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo de cifras.

c) **Clasificación por categorías**

Los 1.239 registros analizados se clasificaron en categorías y subcategorías función de los temas que se abordaban en cada noticia. Los resultados de la clasificación se resumen en la **Tabla 4.32**.

Las categorías con mayor número de registros en total son *Información general* (34,7%), seguida por la categoría *Farmacología* (28,0%) (**Figura 4.10**). Las noticias clasificadas en la categoría *Información general* contenían información muy breve sobre algún aspecto médico-científico sobre la estreptomicina. La tercera categoría con mayor número de registros, *Otros* (16,0%), incluye entre otras, información relativa a la producción industrial de estreptomicina.

Los 502 (28,0%) registros con información relativa a aspectos farmacológicos de sobre la estreptomicina, recogían principalmente temas relacionados con los estudios clínicos (18,2%), la eficacia post-comercialización (21,4%) y aspectos farmacológicos varios (*Miscelánea*, 28,6%), como el uso de la estreptomicina en

combinación con otros fármacos como la isoniazida o el PAS¹⁴, o el peso de la estreptomicina producida durante un mes (**Figura 4.11**).

Tabla 4.32. Clasificación por categorías y subcategorías de los 1.239 registros sobre estreptomcina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

Categorías, n (%)^a	TOTAL (1239/1795)^b	NYT (784/1160)	TTL (173/241)	LVG (282/394)
1. Información general	622 (34,7)	397 (34,2)	58 (24,1)	167 (42,4)
2. TB y otras enfermedades ^c	79 (4,4)	63 (5,4)	12 (5,0)	4 (1,0)
3. Farmacología ^d	502 (28,0)	328 (28,3)	77 (32,0)	97 (24,6)
I. Síntesis química	32 (4,3)	20 (3,8)	7 (6,3)	5 (4,3)
II. Estudios preclínicos	44 (5,9)	41 (7,9)	1 (0,9)	2 (1,7)
III. Estudios clínicos	136 (18,2)	94 (18,1)	27 (24,3)	15 (12,8)
IV. Forma admin ^e	97 (13,0)	69 (13,3)	17 (15,3)	11 (9,4)
V. Reacciones adversas	65 (8,7)	42 (8,1)	13 (11,7)	10 (8,5)
VI. Eficacia post-comer ^f	160 (21,4)	121 (23,3)	26 (23,4)	13 (11,1)
VII. Miscelánea ^g	214 (28,6)	133 (25,6)	20 (18,0)	61 (52,1)
4. Aspectos económicos	148 (8,2)	88 (7,6)	15 (6,2)	45 (11,4)
5. Aspectos regulatorios	140 (7,8)	104 (9,0)	13 (5,4)	23 (5,8)
6. Críticas	16 (0,9)	11 (0,9)	2 (0,8)	3 (0,8)
7. Otros ^h	288 (16,0)	169 (14,6)	64 (26,6)	55 (14,0)

^aNúmero de registros por categoría y porcentaje respecto a la suma de registros de las siete categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros analizados y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría o subcategoría. ^cTuberculosis y otras enfermedades. ^dLos porcentajes de las subcategorías se calculan por columnas y en base a la suma total de registros de las subcategorías (748 en total, 520 para NYT, 111 para TTL y 117 para LVG). ^eSe refiere a la forma y a la vía de administración. ^fEficacia post-comercialización. ^gRegistros sobre aspectos farmacológicos no clasificables en ninguna subcategoría anterior. ^hInformación sobre la estreptomicina no clasificable en ninguna categoría anterior.

¹⁴ PAS, ácido para-aminosalicílico.

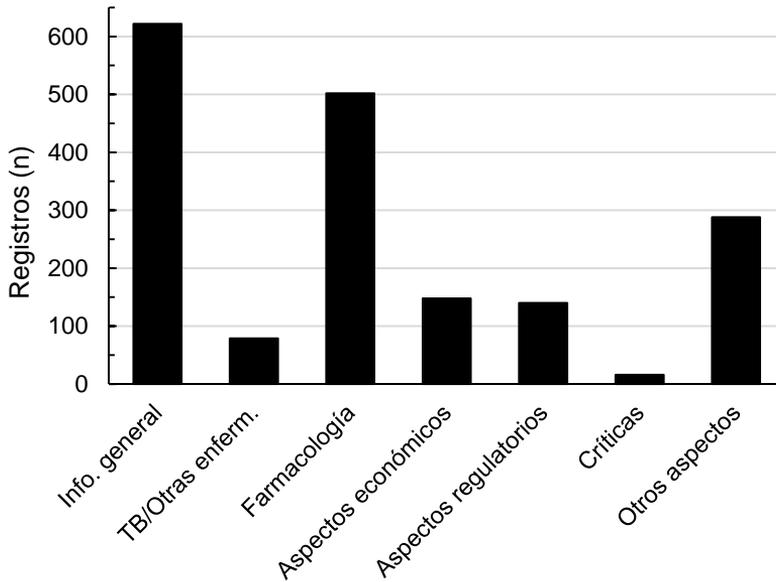


Figura 4.10. Distribución por categorías de los 1.239 registros sobre la estreptomicina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

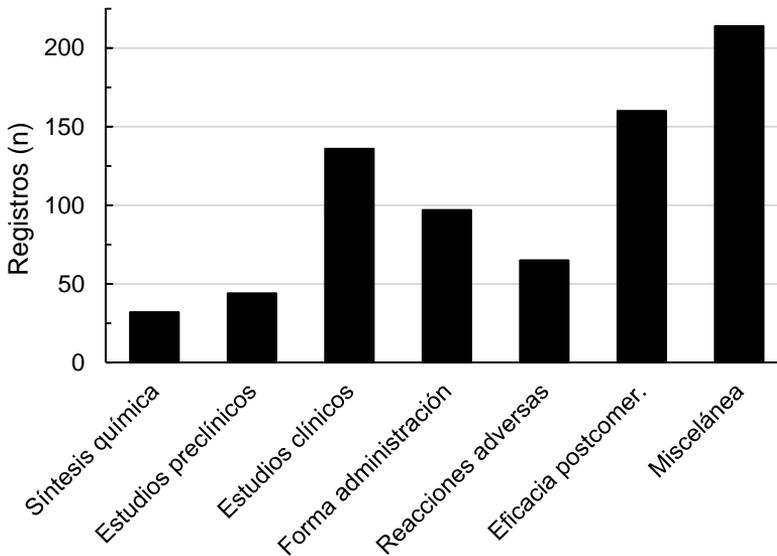


Figura 4.11. Distribución por subcategorías farmacológicas de los 493 registros sobre estreptomicina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

La información disponible de los 1.239 registros se clasificó principalmente en una sola categoría (n=720, 60,3%), tanto en general como por diarios (**Tabla 4.33**). Sólo un registro recoge información clasificada en 5 de las 7 categorías; se publicó en NYT el 4 de diciembre de 1947, titulado *Drug aiding fight on tuberculosis*, y recogía información sobre la eficacia de la estreptomicina frente a la tuberculosis pulmonar, su producción y se refería al compuesto como el tratamiento contra la tuberculosis más económico disponible hasta la fecha.

Tabla 4.33. Distribución de los 1.239 registros sobre la estreptomicina según el número de categorías en los que se clasificaron.

	TOTAL 1239/1195^a	NYT^b 784/755	TTL 173/171	LVG 282/164
1 categoría, n (%) ^c	720 (60,3)	443 (58,7)	113 (66,1)	164 (61,0)
2 categorías	367 (30,7)	234 (31,0)	46 (26,9)	87 (32,3)
3 categorías	92 (7,7)	64 (8,5)	12 (7,0)	16 (5,9)
4 categorías	15 (1,3)	13 (1,7)	0	2 (0,7)
5 categorías	1 (0,1)	1 (0,1)	0	0

^aNúmero de registros/Número de registros clasificados en categorías. Los registros que no mencionaban directamente a la estreptomicina no se clasificaron en ninguna de las 7 categorías principales. ^bNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. ^cPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros clasificados en categorías.

En cuanto a la información sobre aspectos farmacológicos de la estreptomicina, la mayoría de registros recogen información clasificable en una (n=328, 65,3%) y dos (n=118, 23,5%) áreas temáticas distintas (**Tabla 4.44**). Cabe destacar que 5 registros, todos en NYT, incluyen información clasificable en 5 categorías distintas, siendo las 3 categorías comunes en los registros, *Forma de administración*, *Reacciones adversas* y *Miscelánea*.

Tabla 4.34. Distribución de los 502 registros sobre la estreptomicina según el número de subcategorías farmacológicas en los que se clasificaron.

	TOTAL N=502	NYT^{a,b} (328, 65,3%)	TTL^a (77, 15,3%)	LVG^a (97, 19,3%)
1 subcategoría, n (%) ^c	328 (65,3)	196 (59,8)	53 (68,8)	79 (81,4)
2 subcategorías	118 (23,5)	86 (26,2)	15 (19,5)	17 (17,5)
3 subcategorías	45 (9,0)	37 (11,3)	8 (10,4)	0
4 subcategorías	6 (1,2)	4 (1,2)	1 (1,3)	1 (1,0)
5 subcategorías	5 (1,0)	5 (1,5)	0	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. ^bEntre paréntesis, número de registros por diario, y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^cPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros clasificados en categorías.

d) Selman A. Waksman, sus colaboradores y el Premio Nobel

La mención de Selman A. Waksman, el co-descubridor de la estreptomicina, se recoge en un total de 214 (17,3%) de todos los registros analizados. Si bien, el descubrimiento del compuesto se realizó en el laboratorio de microbiología que Waksman dirigía y se determinó que fue posible gracias a al trabajo de Waksman y de sus colaboradores, sólo un total de 23 (9,7%) registros que mencionan a alguno de los descubridores de la estreptomicina, recogen información relativa a estos co-descubridores (**Tabla 4.35**).

Un total de 94 (7,6%) registros mencionan el Premio Nobel otorgado a Waksman, la mayoría publicados en NYT (n=70, 74,5%), seguido por LVG (n=20, 23,3%) y TTL (n=4, 4,3%).

Tabla 4.35. Distribución de los 218 registros que mencionan a alguno de los descubridores de la estreptomcina.

	TOTAL (218/237)^a	NYT^b (149/166)	TTL (6/6)	LVG (63/65)
Selman A. Waksman, n (%) ^c	214 (90,3)	145 (87,3)	6 (100)	63 (96,9)
Albert Schatz	15 (6,3)	13 (7,8)	0	2 (3,1)
Elizabeth Bugie	3 (1,3)	3 (1,8)	0	0
Otros	5 (2,1)	5 (3,0)	0	0

^aEntre paréntesis, número de registros con mención a alguno de sus descubridores y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría. ^bNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. ^cPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros clasificados en categorías.

4.6.2 Análisis cualitativo de los registros sobre sulfamidas

Tras el análisis cuantitativo de los 1.239 seleccionados durante el segundo cribado (**Figura 3.3**), se seleccionaron de manera subjetiva, un total de 11 (0,9%) registros que contenían información sobre la estreptomicina con una orientación más divulgativa. Sólo 1 registro de LVG se incluye como publicación divulgativa.

a) Características de los registros divulgativos

Todos los registros divulgativos se publicaron en formato artículo (n=11, 100%), la mayoría firmados por su autor (63,6%) y sólo 1 contenía imágenes relacionadas con la estreptomicina. La mayoría (45,5%) se publicaron en domingo, todos del NYT, como recoge la **Tabla 4.36**.

Todos los registros divulgativos sobre la estreptomicina contienen información relacionada con aspectos farmacológicos del compuesto (*Farmacología*, 42,3%), específicamente sobre estudios clínicos (n=11) (**Tabla 4.37**). La *Eficacia postcomercialización* es la segunda categoría con mayor número de registros (n=8). La mayoría de los registros están clasificados a la vez en dos o tres categorías distintas (45,5% ambas) (**Tabla 4.38**). El 27,3% de los registros divulgativos contiene información clasificable en 2, 3 y 4 subcategorías a la vez. Destacan dos artículos publicados en NYT con información clasificada en 5 subcategorías farmacológicas (**Tabla 4.39**).

El primer artículo, titulado *Caution is urged on streptomycin*, se publicó el 14 de febrero de 1947 en *The New York Times*, y advertía sobre las expectativas puestas sobre la eficacia de la estreptomicina en el tratamiento de los distintos tipos de tuberculosis.

El segundo artículo, titulado *TB Drugs Win First Case: Woman Patient Discharged*, publicado el 10 de mayo de 1952 en *The New York Times*, recogía la experiencia del tratamiento de un grupo de

pacientes con los nuevos fármacos antituberculosos (isoniazida) y como el tratamiento con estreptomicina no tuvo éxito.

Tabla 4.36. Características generales de los 11 registros sobre estreptomicina considerados informativos y publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

	Total N=11	NYT^a (8, 72,7%)	TTL^a (2, 18,2%)	LVG^a (1, 9,1%)
Tipo registro, n (%) ^b				
Artículo	11 (100)	8 (100)	2 (100)	1 (100)
Carta al editor	0	0	0	0
Editorial	0	0	0	0
Comentario	0	0	0	0
Autoría, n (%) ^c				
Firmado	7 (63,6)	5 (62,5)	1 (50,0)	1 (100)
MD ^e	0	0	0	0
Corresponsal	0	0	0	0
Corresp. médico ^d	4 (57,1)	3 (60,0)	1 (100)	0
Otro ^e	3 (42,9)	2 (40,0)	0	1 (100)
Sin firmar	4 (36,4)	3 (37,5)	1 (50,0)	0
Imágenes ^f , n (%)				
Sí	1 (9,1)	1 (12,5)	0	0
Rel. STR ^g	1 (100)	1 (100)	0	0
No rel. STR	0	0	0	0
No	10 (90,1)	7 (87,5)	2 (100)	1 (100)
Día publicación, n (%)				
Lunes	0	0	0	0
Martes	0	0	0	0
Miércoles	1 (9,1)	0	1 (50,0)	0
Jueves	1 (9,1)	1 (12,5)	0	0
Viernes	2 (18,2)	1 (12,5)	1 (50,0)	0
Sábado	2 (18,2)	1 (12,5)	0	1 (100)
Domingo	5 (45,5)	5 (62,5)	0	0

^aEntre paréntesis, número de registros por diario y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bNúmero de registros y porcentaje; porcentaje calculado sobre el total de registros; porcentajes calculados por columnas; la suma de los porcentajes puede no sumar 100 debido al redondeo de cifras. ^cPorcentajes calculados sobre las categorías *firmado* y *sin firmar*; los porcentajes de las subcategorías se calculan sobre la opción *firmado*. ^eMedical doctor, médico. ^dCorresponsal médico, incluye a escritores científicos (*science writer*). ^eRegistros firmados, pero sin cargo especificado. ^fRegistros acompañados por alguna imagen. ^gImagen/es relacionada/s con la estreptomicina (STR). Porcentajes calculados sobre la categoría *Sí*.

Tabla 4.37. Clasificación por categorías y subcategorías de los 11 registros sobre estreptomicina considerados más informativos y publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

Categorías, n (%)^a	TOTAL (11/26)^b	NYT (8/18)	TTL (2/5)	LVG (1/3)
1. Información general	5 (19,2)	2 (11,1)	2 (40,0)	1 (33,3)
2. TB y otras enfermedades ^c	7 (26,9)	6 (33,3)	1 (20,0)	0
3. Farmacología ^d	11 (42,3)	8 (44,4)	2 (40,0)	1 (33,3)
I. Síntesis química	1 (2,7)	0	0	1 (25,0)
II. Estudios preclínicos	4 (10,8)	3 (11,1)	0	1 (25,0)
III. Estudios clínicos	11 (29,7)	8 (29,6)	2 (33,3)	1 (25,0)
IV. Forma admin ^e	5 (13,5)	4 (14,8)	1 (16,7)	0
V. Reacciones adversas	5 (13,5)	4 (14,8)	1 (16,7)	0
VI. Eficacia post-comer ^f	8 (21,6)	5 (18,5)	2 (33,7)	1 (25,0)
VII. Miscelánea ^g	3 (8,1)	3 (11,1)	0	0
4. Aspectos económicos	2 (7,7)	1 (5,6)	0	1 (33,3)
5. Aspectos regulatorios	0	0	0	0
6. Críticas	1 (3,8)	1 (5,6)	0	0
7. Otros ^h	0	0	0	0

^aNúmero de registros por categoría y porcentaje respecto a la suma de registros de las siete categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros analizados y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría o subcategoría. ^cTuberculosis y otras enfermedades. ^dLos porcentajes de las subcategorías se calculan por columnas y en base a la suma total de registros de las subcategorías (37 en total, 18 para NYT, 5 para TTL y 3 para LVG). ^eSe refiere a la forma y a la vía de administración. ^fEficacia post-comercialización. ^gRegistros sobre aspectos farmacológicos no clasificables en ninguna subcategoría anterior. ^hInformación sobre la estreptomicina no clasificable en ninguna categoría anterior.

Tabla 4.38. Distribución de los 11 registros informativos sobre estreptomcicina según el número de categorías en los que se clasificaron.

	Total N=11	NYT^a (8, 72,7%)	TTL (2, 18,2%)	LVG (1, 9,1%)
1 categoría, n (%) ^b	1 (9,1)	1 (12,5)	0	0
2 categorías	5 (45,5)	4 (50,0)	1 (50,0)	0
3 categorías	5 (45,5)	3 (37,5)	1 (50,0)	1 (100)

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros. Los registros pueden no sumar 100 debido al redondeo de cifras.

Tabla 4.39. Distribución por número de subcategorías farmacológicas de los 11 registros divulgativos sobre estreptomcicina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

	Total N=11	NYT^a (8, 72,7%)	TTL (2, 18,2%)	LVG (1, 9,1%)
1 subcategoría, n (%) ^b	0	0	0	0
2 subcategorías	3 (27,3)	2 (25,0)	1 (50,0)	0
3 subcategorías	3 (27,3)	3 (37,5)	0	0
4 subcategorías	3 (27,3)	1 (12,5)	1 (50,0)	1 (100)
5 subcategorías	2 (18,2)	2 (25,0)	0	0

^aNYT, The New York Times; TTL, The Times (of London); LVG, La Vanguardia. Entre paréntesis, número de registros y porcentajes sobre el total; porcentajes calculados por filas.

^bPorcentajes calculados por columnas y en base al total de registros. Los registros pueden no sumar 100 debido al redondeo de cifras.

b) **Análisis de la calidad científica mediante el índice de Oxman**

Los resultados del análisis de los 11 registros divulgativos mediante el índice de calidad científica de Oxman (*Index of Scientific Quality*, ISQ) se recogen en la **Tabla 4.40**.

El ISQ promedio de los 11 registros divulgativos es de 22,3 sobre 35 (ISQn = 54,8 sobre 100). Por diarios, LVG es la publicación con ISQ promedio más alto (ISQn 65,2), seguido por NYT (ISQn 55,2) (**Tabla 4.41**).

Según los 7 parámetros con los que se calcula el ISQ, los parámetros *Opinion vs hechos*, *Magnitud*, *Consistencia* y *Consecuencias* poseen la misma puntuación y la más alta en su total (promedio de 3,8 sobre 5) (**Figura 4.12**). Por otro lado, el parámetro *Precisión*, obtuvo las puntuaciones más bajas tanto en el conjunto de registros (promedio 2,8 sobre 5) como por diarios (NYT 2,8; TTL 2,8; LVG 2,6).

Tabla 4.40. Evaluación de la calidad científica (mediante el Índice de Calidad Científica, ISQ) de los 11 registros informativos sobre sulfamidás publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

	TOTAL	NYT	TTL	LVG	p ^a
Registros, n (%) ^b	11 (100)	8 (72,7)	2 (18,2)	1 (9,1)	
Puntuación ISQ					
promedio (DE),	22,3 (3,0)	22,5 (2,7)	20,4 (4,8)	25,3 (na)	NS
intervalo ^c	17,0 – 26,8	19,0 – 26,8	17,0 – 23,8	25,3 – 25,3	
Parámetros Oxman					
promedio (DE),					
intervalo ^d					
1. Aplicabilidad	3,6 (0,4) 2 – 5	3,5 (0,4) 2 – 5	3,6 (0,2) 3 – 5	4,3 (na) 3 – 5	NS
2. Opiniones vs hechos	3,8 (0,5) 2 – 5	3,8 (0,4) 2 – 5	3,5 (0,7) 2 – 5	4,5 (na) 4 – 5	NS
3. Validez	3,5 (0,6) 2 – 5	3,6 (0,7) 2 – 5	3,0 (0,4) 2 – 4	4,0 (na) 3 – 5	NS
4. Magnitud	3,8 (0,7) 2 – 5	3,8 (0,6) 3 – 5	3,5 (1,4) 2 – 5	4,3 (na) 4 – 5	NS
5. Precisión	2,8 (0,8) 1 – 5	2,8 (0,7) 2 – 5	2,6 (1,6) 1 – 5	3,3 (na) 2 – 5	NS
6. Consistencia	3,8 (0,8) 1 – 5	3,8 (0,7) 2 – 5	3,1 (1,2) 1 – 5	4,8 (na) 4 – 5	NS
7. Consecuencias	3,8 (0,4) 2 – 5	3,9 (0,4) 2 – 5	3,6 (0,9) 2 – 5	3,5 (na) 3 – 4	NS
8. Global	3,8 (0,5) 2 – 5	3,8 (0,5) 2 – 5	3,8 (0,7) 2 – 5	4,3 (na) 4 – 5	NS

^aComparación one-way ANOVA de los valores promedio de los distintos parámetros entre diarios. Significación estadística establecida en $p < 0,05$. NS: diferencias estadísticamente no significativas. ^bNúmero de registros totales y porcentajes. Porcentaje de cada diario calculado en base al número total de registros analizados ($n=11$). ^cValores ISQ promedios. Promedio, desviación estándar (DE), y rango. El ISQ de cada registro es la suma de los 7 primeros parámetros (1-7); el parámetro “Global” no forma parte del cálculo del ISQ y sólo se emplea para puntuar el registro desde un punto de vista general. Las puntuaciones ISQ pueden variar desde 7 (mínimo) hasta 35 (máximo). No existen diferencias estadísticas significativas entre las puntuaciones ISQ promedio de los tres diarios. ^dValores promedio de los parámetros del Index of Scientific Quality (ISQ) de Oxman. Promedio, desviación estándar (DE) e intervalo.

Tabla 4.41. ISQ promedio total y por diarios de los 11 registros divulgativos sobre estreptomicina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG), entre 1939 y 1979.

	TOTAL	NYT	TTL	LVG
Registros, n (%)	11 (100) ^a	8 (72,7)	2 (18,2)	1 (9,1)
ISQ^b				
promedio (DE)	22,3 (3,0)	22,5 (2,7)	20,4 (4,8)	25,3 (na)
Intervalo	17,0 – 26,8	19,0 – 26,8	17,0 – 23,8	25,3 – 25,3
ISQ_n^c				
promedio (DE)	54,8 (10,7)	55,2 (9,6)	47,8 (17,0)	65,2 (na)
Intervalo	35,7 – 70,5	42,9 – 70,5	35,7 – 59,8	65,2 – 65,2

^aLa suma de porcentajes no suma 100 debido al redondeo de decimales. ^b*Index of Scientific Quality*, se calcula individualmente para cada registro a través de la suma de las puntuaciones promedio de los parámetros *Aplicabilidad*, *Opiniones vs Hechos*, *Validez*, *Magnitud*, *Precisión*, *Consistencia* y *Consecuencias*. Los valores del ISQ comprendidos entre 7 (mínimo) y 35 (máximo). ^cISQ normalizado (ISQ_n), calculado en una escala de 0 (mínimo) a 100 (máximo).

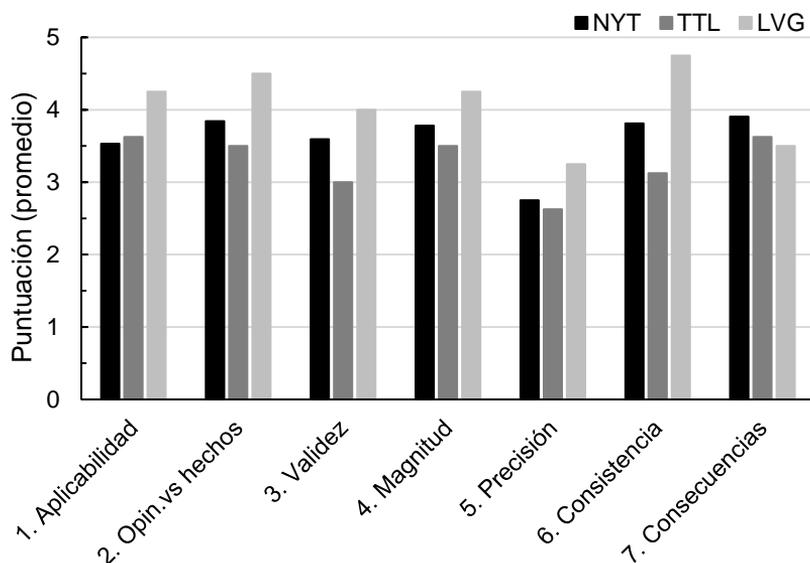


Figura 4.12. Puntuaciones promedio de los 7 parámetros evaluados por el Índice de Calidad Científica (*Index of Scientific Quality*, ISQ) de los 11 registros informativos sobre estreptomicina.

4.7 COMPARACIÓN DE LOS FÁRMACOS

4.7.1 Análisis cualitativo de los registros

El resumen de análisis de las características de los registros sobre la arsfenammina, las sulfamidas y la estreptomicina se resumen en la **Tabla 4.42**.

La publicación de información sobre estos tres fármacos que muy superior en el caso de las sulfamidas (1.313 registros). La mayoría de los registros se publicaron en formato artículo en los tres casos, no se reconoció su autoría y la presencia de imágenes fue escasa.

En el caso de los tres fármacos, se abordó principalmente información de tipo general y poco específica, así como aspectos relacionados con la farmacología, especialmente sobre estudios clínicos (**Tabla 4.43**).

Tabla 4.42. Características generales de los registros sobre la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomcina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG).

	Arsfenamina N=165	Sulfamidas N=1.313	Estreptomcina N=1.239
Tipo registro, n (%)			
Artículo	126 (76,4)	1273 (97,0)	1.176 (94,9)
Carta al editor	11 (6,7)	28 (2,1)	6 (0,5)
Editorial	4 (2,4)	4 (2,1)	0
Comentario	24 (14,5)	8 (0,6)	57 (4,6)
Autoría, n (%) ^b			
Firmado	43 (26,1)	547 (41,7)	431 (34,8)
MD ^c	22 (51,2)	64 (11,7)	47 (10,9)
Corresponsal	7 (16,3)	42 (7,7)	46 (10,7)
Corresp. médico ^d	5 (11,6)	206 (37,7)	155 (36,0)
Otro ^e	9 (20,9)	235 (43,0)	183 (42,5)
Sin firmar	122 (73,9)	766 (58,3)	808 (65,2)
Imágenes ^f , n (%)			
Sí	7 (4,2)	159 (12,1)	111 (9,0)
No	158 (95,8)	1154 (87,9)	1128 (91,0)
Día publicación, n (%)			
Lunes	19 (11,5)	118 (9,0)	83 (6,7)
Martes	23 (13,9)	159 (12,1)	135 (10,9)
Miércoles	20 (12,1)	141 (10,7)	140 (11,3)
Jueves	22 (13,3)	163 (12,4)	173 (14,0)
Viernes	20 (12,1)	151 (11,5)	192 (15,5)
Sábado	22 (13,3)	140 (10,7)	174 (14,0)
Domingo	39 (23,6)	441 (33,6)	342 (27,6)

^aEntre paréntesis, número de registros por diario y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bPorcentajes calculados sobre las categorías *firmado* y *sin firmar*; los porcentajes de las subcategorías se calculan sobre la opción *firmado*. ^cMedical doctor, médico. ^dCorresponsal médico, incluye a escritores científicos (*science writer*). ^eRegistros firmados, pero sin cargo especificado. ^fRegistros acompañados por alguna imagen. ^fImagen/es relacionada/s con la estreptomcina.

Tabla 4.43. Clasificación por categorías y subcategorías los registros sobre arsfenamina, sulfamidas y estreptomcina publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG).

Categorías, n (%)^a	Arsfenamina (165/251)^b	Sulfamidas (1313/1958)^b	Estreptomcina (1239/1795)^b
1. Información general	83 (33,1)	982 (50,2)	622 (34,7)
2. Enfermedad	20 (8,0)	139 (7,1)	79 (4,4)
3. Farmacología ^c	57 (22,7)	523 (26,7)	502 (28,0)
I. Síntesis química	13 (11,8)	68 (8,5)	32 (4,3)
II. Estudios preclínicos	9 (8,2)	108 (13,5)	44 (5,9)
III. Estudios clínicos	28 (25,5)	197 (24,6)	136 (18,2)
IV. Forma admin ^e	22 (20,0)	147 (18,3)	97 (13,0)
V. Reacciones adversas	23 (20,9)	124 (15,5)	65 (8,7)
VI. Eficacia postcomer ^f	11 (10,0)	100 (12,5)	160 (21,4)
VII. Miscelánea ^g	4 (3,6)	58 (7,2)	214 (28,6)
4. Aspectos económicos	11 (4,4)	50 (2,6)	148 (8,2)
5. Aspectos regulatorios	7 (2,8)	91 (4,6)	140 (7,8)
6. Críticas	18 (7,2)	21 (1,1)	16 (0,9)
7. Otros ^h	55 (21,9)	152 (7,8)	288 (16,0)

^aNúmero de registros por categoría y porcentaje respecto a la suma de registros de las siete categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros analizados y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría o subcategoría. ^cLos porcentajes de las subcategorías se calculan por columnas y en base a la suma total de registros de las subcategorías (110 para la arsfenamina, 802 para las sulfamidas y 748 para estreptomcina). ^eSe refiere a la forma y a la vía de administración. ^fEficacia post-comercialización. ^gRegistros sobre aspectos farmacológicos no clasificables en ninguna subcategoría anterior. ^hInformación sobre la estreptomcina no clasificable en ninguna categoría anterior.

4.7.2 Análisis cualitativo de los registros

Las características de los registros divulgativos sobre la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomcina se resumen en la **Tabla 4.44**.

La mayoría de registros divulgativos de los tres fármacos abordaron tanto temas de carácter general y poco específico, como aspectos relacionados con su farmacología, en su mayoría sobre estudios clínicos.

Los resultados del análisis de los registros divulgativos de los tres fármacos mediante el índice de calidad científica de Oxman (*Index of Scientific Quality*, ISQ) se recogen en la **Tabla 4.46**.

El ISQn promedio de los registros divulgativos no superó en ningún caso es el valor de 60 sobre 100 (**Tabla 4.47**).

Tabla 4.44. Características generales de los registros informativos y publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG).

	Arsfenamina (28/165) ^a	Sulfamidas (16/1313) ^a	Estreptomina (11/1239) ^a
Tipo registro, n (%) ^b			
Artículo	25 (89,3)	16 (100)	11 (100)
Carta al editor	2 (3,6)	0	0
Editorial	1 (7,1)	0	0
Comentario	0	0	0
Autoría, n (%) ^c			
Firmado	14 (50,0)	13 (81,2)	7 (63,6)
MD ^c	7 (50,0)	7 (53,8)	0
Corresponsal	4 (24,6)	1 (7,7)	0
Corresp. médico ^d	2 (14,3)	3 (23,1)	4 (57,1)
Otro ^e	1 (7,1)	2 (15,4)	3 (42,9)
Sin firmar	14 (50,0)	3 (18,8)	4 (36,4)
Imágenes ^f , n (%)			
Sí	2 (7,1)	3 (18,8)	1 (9,1)
No	26 (92,9)	13 (81,3)	10 (90,1)
Día publicación, n (%)			
Lunes	4 (14,3)	2 (12,5)	0
Martes	4 (14,3)	1 (6,2)	0
Miércoles	6 (21,4)	3 (18,8)	1 (9,1)
Jueves	4 (14,3)	2 (12,5)	1 (9,1)
Viernes	4 (14,3)	2 (12,5)	2 (18,2)
Sábado	3 (10,7)	0	2 (18,2)
Domingo	3 (10,7)	6 (37,5)	5 (45,5)

^aEntre paréntesis, número de registros por diario y porcentaje respecto al total de registros; porcentajes calculados por filas. ^bNúmero de registros y porcentaje; porcentaje calculado sobre el total de registros; porcentajes calculados por columnas; la suma de los porcentajes puede no sumar 100 debido al redondeo de cifras. ^cPorcentajes calculados sobre las categorías *firmado* y *sin firmar*; los porcentajes de las subcategorías se calculan sobre la opción *firmado*. ^dMedical doctor, médico. ^eCorresponsal médico, incluye a escritores científicos (*science writer*). ^fRegistros firmados, pero sin cargo especificado. ^fRegistros acompañados por alguna imagen.

Tabla 4.45. Clasificación por categorías y subcategorías de los registros más informativos y publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG).

Categorías, n (%)^a	Arsfenamina (28/71)^b	Sulfamidas (16/43)^b	Estreptomicina (11/26)^b
1. Información general	22 (31,0)	14 (32,6)	5 (19,2)
2. Enfermedades	11 (15,5)	10 (23,3)	7 (26,9)
3. Farmacología ^c	26 (36,6)	14 (32,6)	11 (42,3)
I. Síntesis química	8 (11,9)	10 (18,2)	1 (2,7)
II. Estudios preclínicos	9 (13,4)	8 (14,5)	4 (10,8)
III. Estudios clínicos	17 (25,4)	14 (25,5)	11 (29,7)
IV. Forma admin ^e	14 (20,9)	6 (10,9)	5 (13,5)
V. Reacciones adversas	11 (16,4)	9 (16,4)	5 (13,5)
VI. Eficacia postcomer ^f	5 (7,5)	7 (12,7)	8 (21,6)
VII. Miscelánea ^g	3 (4,5)	1 (1,8)	3 (8,1)
4. Aspectos económicos	1 (1,4)	2 (4,7)	2 (7,7)
5. Aspectos regulatorios	3 (4,2)	3 (7,0)	0
6. Críticas	5 (7,0)	0	1 (3,8)
7. Otros ^h	3 (4,2)	0	0

^aNúmero de registros por categoría y porcentaje respecto a la suma de registros de las siete categorías. Los porcentajes se calculan por columnas y en base a la suma de registros de todas las categorías. ^bEntre paréntesis, número de registros analizados y suma de los registros asignados a cada categoría. Un mismo registro puede estar asignado a más de una categoría o subcategoría. ^cLos porcentajes de las subcategorías se calculan por columnas y en base a la suma total de registros de las subcategorías (67 para arsfenamina, 55 para sulfamidas y 37 para estreptomicina). ^fEficacia postcomercialización. ^gRegistros sobre aspectos farmacológicos no clasificables en ninguna subcategoría anterior. ^hInformación sobre la estreptomicina no clasificable en ninguna categoría anterior.

Tabla 4.46. Evaluación de la calidad científica (mediante el Índice de Calidad Científica, ISQ) de los registros informativos publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG).

	Arsfenamina	Sulfamidas	Estreptomycin
Registros, n (%) ^b	28 (100)	16 (100)	11 (100)
Puntuación ISQ promedio (DE), intervalo ^c	23,2 (4,0) 13,3 – 30,5	23,7 (3,3) 17,8 – 29	22,3 (3,0) 17,0 – 26,8
Parámetros Oxman promedio (DE), intervalo ^d			
1. Aplicabilidad	3,8 (1,0) 2 – 5	3,6 (0,4) 2 – 5	3,6 (0,4) 2 – 5
2. Opiniones vs hechos	4,0 (1,0) 1 – 5	3,5 (0,5) 2 – 5	3,8 (0,5) 2 – 5
3. Validez	3,0 (1,1) 1 – 5	3,3 (0,4) 1 – 5	3,5 (0,6) 2 – 5
4. Magnitud	3,1 (0,9) 1 – 5	3,4 (0,6) 1 – 5	3,8 (0,7) 2 – 5
5. Precision	2,5 (1,2) 1 – 5	2,7 (0,8) 1 – 5	2,8 (0,8) 1 – 5
6. Consistencia	3,4 (1,1) 1 – 5	3,5 (0,8) 1 – 5	3,8 (0,8) 1 – 5
7. Consecuencias	3,3 (0,8) 1 – 5	3,7 (0,6) 1 – 5	3,8 (0,4) 2 – 5
8. Global	3,3 (0,8) 1 – 5	3,5 (0,5) 2 – 5	3,8 (0,5) 2 – 5

^aComparación one-way ANOVA de los valores promedio de los distintos parámetros entre diarios. Significación estadística establecida en $p < 0,05$. NS: diferencias estadísticamente no significativas. ^bNúmero de registros totales y porcentajes. Porcentaje de cada diario calculado en base al número total de registros analizados ($n=11$). ^cValores ISQ promedios. Promedio, desviación estándar (DE), y rango. El ISQ de cada registro es la suma de los 7 primeros parámetros (1-7); el parámetro “Global” no forma parte del cálculo del ISQ y sólo se emplea para puntuar el registro desde un punto de vista general. Las puntuaciones ISQ pueden variar desde 7 (mínimo) hasta 35 (máximo). No existen diferencias estadísticas significativas entre las puntuaciones ISQ promedio de los tres diarios. ^dValores promedio de los parámetros del Index of Scientific Quality (ISQ) de Oxman. Promedio, desviación estándar (DE) e intervalo.

Tabla 4.47. ISQ promedio total de los registros divulgativos de cada fármaco publicados en *The New York Times* (NYT), *The Times* (TTL) y *La Vanguardia* (LVG).

	Arsfenamina	Sulfamidas	Estreptomicina
Registros, n (%)	28 (100) ^a	16 (100) ^a	11 (100) ^a
ISQ^b			
promedio (DE)	23,2 (4,0)	23,7 (3,3)	22,3 (3,0)
Intervalo	13,3 – 30,5	17,8 – 29	17,0 – 26,8
ISQ_n^c			
promedio (DE)	57,8 (14,2)	59,5 (11,7)	54,8 (10,7)
Intervalo	22,3 – 83,9	38,4 – 79	35,7 – 70,5

^aLa suma de porcentajes no suma 100 debido al redondeo de decimales. ^b*Index of Scientific Quality*, se calcula individualmente para cada registro a través de la suma de las puntuaciones promedio de los parámetros *Aplicabilidad*, *Opiniones vs Hechos*, *Validez*, *Magnitud*, *Precisión*, *Consistencia* y *Consecuencias*. Los valores del ISQ comprendidos entre 7 (mínimo) y 35 (máximo). ^cISQ normalizado (ISQ_n), calculado en una escala de 0 (mínimo) a 100 (máximo).

4.8 OTRAS FUENTES SOBRE LA REPERCUSIÓN SOCIAL DE LA ARSFENAMINA

La repercusión de la arsfenamina en la sociedad de la primera mitad del siglo XX también quedó reflejada a través de otras publicaciones como libros, películas y series de televisión.

Se analizaron en detalle un total de 253 publicaciones en formato libro (15,7%) de las 1.608 referencias obtenidas. El 97,2% de las publicaciones se pueden visualizar mediante Google Books y contienen información detallada sobre la arsfenamina (94,5%) y la sífilis (60,5%), como recoge la **Tabla 4.48**.

Tabla 4.48. Características de los 253 libros analizados sobre la repercusión del tratamiento con arsfenamina en la sociedad de la primera mitad del siglo XX.

	TOTAL	GB EN ^a	GB ES ^b	NLM ^c
Libros, n, (%) ^d	253	144 (56,9)	102 (40,3)	7 (2,8)
Año publicación promedio (DE), intervalo	1992,8 (27,8) 1911–2016	1996,2 (24,8) 1911–2016	1990,8 (28,7) 1911–2016	1962,1 (44,3) 1911–2013
Temática, n (%) ^e				
Arsfenamina	239 (94,5)	132 (91,7)	102 (100)	5 (71,4)
Premio Nobel	21 (8,3)	16 (11,1)	5 (4,9)	0
Sífilis	153 (60,5)	107 (74,3)	41 (40,2)	5 (71,4)
Información adicional ^f	67 (26,5)	51 (35,4)	15 (14,7)	1 (14,3)
Repercusión, n (%)				
Sí	67 (26,5)	48 (33,3)	16 (15,7)	3 (42,9)
No	186 (73,5)	96 (66,7)	86 (84,3)	4 (57,1)

^aBúsqueda en inglés en Google Books mediante las palabras clave: *arsphenamine Paul Ehrlich society* y *salvarsan syphilis*. ^bBúsqueda en español Google Books mediante las palabras clave: *salvarsán sífilis*. ^cBúsqueda en The National Library of Medicine mediante las palabras clave: *Paul Ehrlich*, *salvarsan* y *arsphenamine*. ^dNúmero de libros analizados, entre paréntesis porcentaje respecto al total. ^ePorcentajes calculados en base al total de publicaciones, se calculan por columnas. Una misma publicación puede tener asignados varios temas. ^fInformación extra se refiere a detalles sobre la arsfenamina no estrictamente científicos.

La **Tabla 4.49** recoge algunas de las películas y series de TV encontradas en las que se menciona la sífilis y su tratamiento con arsfenamina de manera explícita.

Tabla 4.49. Películas y series de televisión en las que el tratamiento de la sífilis mediante arsfenamina se menciona explícitamente.

Título	Año	Director	País	Duración	Tipo
With These Weapons: The Story of Syphilis	1939	David Ross y Walter Clark	EE.UU.	11 min	PE ^a
Dr. Ehrlich's Magic Bullet	1940	William Dieterle	EE.UU.	103 min	Película
The Quiet Duel	1949	Akira Kurosawa	Japón	95 min	Película
Syphilis: The invader	1955	George C. Stoney	EE.UU.	37 min	PE ^a
Out of Africa ^b	1985	Sydney Pollack	EE.UU.	161 min	Película
Miss Ever's Boys	1997	Joseph Sargent	EE.UU.	118 min	Película
Captain Corelli's Mandolin	2001	John Madden	EE.UU.	129 min	Película
The Knick, 2ª temporada	2015	Steven Soderbergh	EE.UU.	55 min	Serie TV

^aPelícula educativa. ^bTitulada en España como *Memorias de África*.

5

DISCUSIÓN

Los resultados de esta tesis demuestran que la aparición de los primeros antimicrobianos modificó tanto la clasificación de los fármacos antiinfecciosos, así como las recomendaciones terapéuticas de las enfermedades de origen infeccioso en los libros de referencia; el descubrimiento y la disponibilidad de tres de los primeros antimicrobianos obtenidos durante el siglo XX, la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina, se divulgaron a través de la prensa diaria de un modo relevante. Las noticias publicadas trataron información general sobre estos tres fármacos, así como aspectos más concretos como su uso en estudios clínicos, su forma y ruta de administración, y los efectos adversos que provocaban. Si bien se analizaron dos diarios de ámbito internacional y uno de nacional, la mayoría de los artículos sobre los tres fármacos se publicaron en *The New York Times*. La calidad científica de las noticias consideradas más divulgativas fue aceptable en el caso de los tres fármacos y de los tres diarios, aunque ligeramente superior en *The New York Times*. Si bien la calidad científica se evaluó mediante el índice descrito por Oxman et al.,⁴⁵ sería necesario desarrollar un método de análisis más claro y conciso en su aplicación e interpretación. La repercusión de la arsfenamina en el tratamiento de sífilis también se reflejó en la publicación de un número importante de publicaciones en formato libro durante todo el siglo XX.

5.1 LOS ANTIMICROBIANOS EN GOODMAN & GILMAN

El análisis de la distribución y clasificación de los antimicrobianos a través de las cuatro primeras ediciones del libro de referencia en farmacología *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* demuestra que los grandes descubrimientos en el tratamiento de enfermedades infecciosas se concentraron entre 1910 y 1970. La disponibilidad de estos nuevos tratamientos antimicrobianos se reflejó ampliamente a través de las cuatro primeras ediciones del libro de referencia, en la que tanto la clasificación farmacológica de la terapia antiinfecciosa como las recomendaciones terapéuticas experimentaron cambios significativos.

El libro se divide en secciones, donde se describen los fármacos por grupos terapéuticos; si bien la primera edición disponía de 16 secciones, éstas aumentaron a 18 en las siguientes tres ediciones debido a la incorporación de los antibióticos, los fármacos cardiovasculares y los fármacos antineoplásicos.

Los antimicrobianos se clasificaron en tres secciones en las cuatro ediciones analizadas. En las primeras dos ediciones, los antimicrobianos se describieron en las secciones dedicadas a metales pesados, fármacos de acción local y quimioterapia de las enfermedades infecciosas, respectivamente. A partir de la tercera edición, los antimicrobianos desaparecieron de la sección sobre metales pesados, continuaron incluyéndose en las secciones sobre fármacos de acción local y quimioterapia de enfermedades infecciosas, aunque esta última se dividió en dos secciones surgidas que describían por separado la quimioterapia de enfermedades parasíticas y de enfermedades microbianas, respectivamente.

El análisis de la descripción de los primeros antimicrobianos descritos a través de las cuatro primeras ediciones del libro de referencia de Goodman y Gilman, evidenció la aparición y el uso y desuso terapéutico de los antimicrobianos de esta tesis.

En la primera edición publicada en 1941, la arsfenamina se incluyó en la primera edición del libro de referencia como principal tratamiento contra la sífilis, sustituyendo el uso del mercurio. La

arsfenamina fue obtenida por Paul Ehrlich en 1907¹⁰ y se considera el primer gran avance en el tratamiento antimicrobiano y el inicio de la quimioterapia,^{10,62} como el uso terapéutico y antiinfeccioso de compuestos de origen sintético. La arsfenamina y su derivado, la neoarsfenamina fueron los principales tratamientos contra la sífilis hasta la aparición de la penicilina, disponible durante la Segunda Guerra Mundial,^{63,64} y que relegó el uso de estos dos arsenicales, tal y como refleja la segunda edición de libro.

Las sulfamidas fueron el segundo gran avance en la terapia antimicrobiana. La sulfanilamida (la compuesto activo de la sulfamidocrisoidina o Prontosil®) se sintetizó por primera vez en 1908 como colorante intermedio⁴⁴, y no fue hasta 1935 cuando Gerhard Domagk, sintetizó la sulfamidocrisoidina y demostró su capacidad bactericida.^{26,62,64} Poco después, unos investigadores franceses demostraron que la sulfanilamida, un subproducto de la sulfamidocrisoidina, era el verdadero responsable de la capacidad bactericida del compuesto, convirtiéndose en el primer antibacteriano seguro y de amplio espectro. La sulfanilamida tuvo un papel muy relevante durante la Segunda Guerra Mundial, como tratamiento profiláctico para evitar la gangrena gaseosa, reduciendo de manera significativa la mortalidad de los heridos.^{27,28} Las sulfamidas no sólo se erigieron como los primeros antibacterianos, sino que la modificación de su estructura química llevó a la obtención de los antiuréticos, los antidiabéticos orales y los antiepilépticos.⁴

Tras las sulfamidas, el descubrimiento de la penicilina marcó otro hito en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Descubierta de forma casi casual por Alexander Fleming en 1928,⁶² no fue hasta 1940 cuando Florey y Chain aislaron una forma semipura de la penicilina y demostraron su eficacia antibacteriana en estudios preclínicos y clínicos⁶². La penicilina, muy eficaz y con pocos efectos adversos, se convirtió en el tratamiento antibiótico de elección, sustituyendo a la arsfenamina en el tratamiento de la sífilis y también a las sulfamidas en el tratamiento de infecciones bacterianas.⁶⁵

Entre los antibióticos incorporados en la segunda edición destaca la estreptomina por diversas razones. La estreptomina fue el primer tratamiento efectivo contra la tuberculosis, y gracias al sistema que Selman A. Waksman y su equipo emplearon para identificarlo y aislarlo, permitió descubrir otros compuestos con potencial

antibiótico, como la actinomicina y la neomicina.^{4,66} La estreptomicina también fue el primer fármaco en someterse al primer ensayo clínico aleatorizado, llevado a cabo bajo las órdenes del Medical Research Council y dirigido por Marc Daniels y Austin Bradford Hill,^{39,41,62} y que se considera uno de los estudios de referencia en el análisis de la eficacia y seguridad de nuevos compuestos terapéuticos. Por otro lado, Waksman no sólo recibió el Premio Nobel⁷ por el descubrimiento de la estreptomicina, sino que acuñó por primera vez el término antibiótico para describir una sustancia producida por un microorganismo y con capacidad para destruir bacterias.⁶⁶ Tras el descubrimiento de la estreptomicina, se descubrieron otros tratamientos contra la tuberculosis como la isoniazida (incluida en la segunda edición), el etambutol (en la tercera) y la rifampicina (en la cuarta).

El libro de referencia de Goodman y Gilman a través de sus distintas ediciones permite no sólo adquirir una visión global de los conocimientos terapéuticos de la época en la que se publicaron sino observar cómo los distintos descubrimientos farmacológicos moldearon no sólo la clasificación farmacológica de los grupos terapéuticos, sino también como los tratamientos se racionalizaron y las recomendaciones terapéuticas se adaptaron a la aparición de nuevas terapias y compuestos farmacológicos.

5.2 LOS ANTIMICROBIANOS EN LA PRENSA DIARIA

La divulgación del conocimiento científico ante la sociedad es tan importante como la publicación de los resultados de una investigación en los medios especializados. Si bien existen muchos ejemplos de avances médico-científicos publicados en revistas biomédicas y posteriormente olvidados,⁶⁷ el papel de la comunicación científica ante público no lego adquirió un rol imprescindible en la divulgación y popularización de nuevos tratamientos durante el siglo XX, y especialmente en el caso de los antimicrobianos. Los tres fármacos analizados en esta tesis, la arsfenamina, las sulfamidias y la estreptomina, no sólo marcaron un hito en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, sino que formaron parte del grupo de fármacos que ayudaron a modificar tanto la percepción del público frente a enfermedades incurables hasta la fecha y establecieron las bases del proceso de descubrimiento farmacológico moderno.

5.2.1 La arsfenamina

La mayoría de las noticias sobre la arsfenamina analizadas se concentraron entre 1910 y 1914 en los tres diarios. La mayoría de noticias fueron en formato artículo, publicadas en domingo, sin imágenes y sólo una cuarta parte de ellas firmadas por su autor, principalmente médicos. Predomina la información de tipo general, poco específica, pero también información relativa a aspectos farmacológicos, y concretamente a los resultados de estudios clínicos, la forma de administración y las reacciones adversas. La calidad científica de los artículos divulgativos fue en general aceptable.

La arsfenamina, el primer fármaco analizado, se consideró el primer tratamiento efectivo y seguro contra la sífilis,^{13,68} aunque años más tarde se demostrara que no fue ni tan eficaz ni tan seguro.^{9,11,69} Su descubrimiento se considera el nacimiento de la quimioterapia.^{2,8,10,70-79} Adicionalmente, también se debe reconocer el papel que Ehrlich tuvo en el establecimiento de la síntesis racional de fármacos⁸⁰ y la estandarización en el estudio preclínico de nuevos

compuestos farmacológicos. Ehrlich y su equipo fueron uno de los primeros grupos en realizar modificaciones en serie a una estructura química con cierta actividad farmacológica y probar su potencial mediante test *in vitro* y posteriormente, *in vivo* con animales enfermos de un modo sistematizado.^{10,11,68}

La difusión de la arsfenamina y de su derivado, la neoarsfenamina, en las publicaciones científicas estuvo dividida entre la necesidad de comunicar los resultados positivos de los primeros estudios clínicos, y las críticas derivadas del clima político previo a la Primera Guerra Mundial por parte de británicos y franceses,¹⁷ debido al origen alemán del fármaco.

Las noticias sobre la arsfenamina abarcan desde 1910, tras el anuncio de Ehrlich de los primeros resultados clínicos sobre la sífilis, hasta la década de 1940 cuando fueron sustituidas por la penicilina.^{68,81} La mayoría de las publicaciones se concentraron entre 1910 y 1914, pero su distribución por año y diario fue distinta. A pesar de que durante estos cuatro años se realizaron grandes avances en el tratamiento de la sífilis mediante la arsfenamina y la neoarsfenamina, los hitos históricos vinculados a su descubrimiento y comercialización, no se reflejan ampliamente en las noticias analizadas. Las publicaciones de 1910 de los tres diarios recogieron información sobre los resultados de los primeros estudios clínicos sobre el uso de la arsfenamina en el tratamiento de la sífilis;¹¹ las publicaciones de 1912 no recogieron la comercialización del Salvarsán®, sino el anuncio de los primeros resultados clínicos de la neoarsfenamina, una reformulación que mejoraba la administración y reducía los efectos adversos.¹⁰ Y en 1913 el motivo de las noticias fue bien diferente, mientras las noticias publicadas en *The New York Times* se centraron en discutir y criticar el destino de los beneficios derivados de la venta de la arsfenamina, en Reino Unido varias noticias que cubrieron las intervenciones de Paul Ehrlich y sus pares durante el Congreso Internacional de Medicina que se celebró en Londres en 1913. Tampoco la muerte de Ehrlich en 1915 generó demasiado interés entre la prensa diaria de la época. Si bien la prensa diaria no profundizó en la difusión de los hitos históricos relacionados con el descubrimiento y comercialización de la arsfenamina, cada uno de los tres diarios publicó información de interés para sus lectores en función de la realidad nacional y política de cada uno de los países.

Entre las características de las noticias destacan dos aspectos, la autoría y la escasez de imágenes. En primer lugar, sorprende el hecho de que profesionales médicos redactaran más de la mitad de las noticias firmadas. Hoy en día la situación es bien diferente puesto que la mayoría de redactores en temas de salud o ciencia son periodistas.⁵⁷ En segundo lugar, la poca presencia de imágenes e iconografía en las noticias publicadas, tendencia que se ha revertido.⁵⁷

A pesar de que un porcentaje importante de las noticias mencionaban de manera genérica y poco detallada sobre la disponibilidad y uso de la arsfenamina, más de una tercera parte de las noticias recogieron información sobre los estudios clínicos, la forma o vía de administración y los efectos adversos que provocaba la arsfenamina, aspectos de interés que se publicaron tanto en la prensa diaria como a través de las publicaciones científicas especializadas.⁸² La mayoría de las noticias sólo incluyeron información sobre un solo aspecto relacionado con la arsfenamina, que se podría explicar sobre la avidez de los lectores en conocer los distintos avances y noticias relacionados con la arsfenamina a medida que se producían, primando la publicación de información de manera escalonada.

El análisis de la calidad científica de las noticias seleccionadas se realizó mediante el índice descrito por Oxman,⁴⁵ considerado el método de evaluación más adecuado de todos los disponibles. La calidad de las noticias divulgativas fue en general aceptable. Si bien abordaban aspectos generales sobre el fármaco, la mayoría incluyó información sobre estudios clínicos. Al tratarse de noticias consideradas divulgativas, con una orientación mucho más amplia, y a pesar de que informaban de aspectos tan concretos como los resultados de su aplicación en la clínica, no sorprende la ausencia de información específica relacionada con el origen de las fuentes de información, la adecuación de los estudios y la presencia de información estadística sobre los resultados presentados. Si bien, se trata de noticias son información focalizada sobre aspectos relacionados con la clínica, la orientación divulgativa obliga hasta cierto modo a obviar información demasiado técnica y de poco interés para los lectores de prensa diaria.

La existencia de un importante número de libros publicados sobre la arsfenamina evidencia la repercusión que tuvo la arsfenamina en el

tratamiento de la sífilis durante la primera mitad del siglo XX, que también se reflejó en los medios audiovisuales de la época y actuales,⁸³ en los que la importancia de la arsfenamina y el trabajo de Paul Ehrlich quedaron reflejados en la película “Dr. Ehrlich’s Magic Bullets” de 1940.^{10,11,19,84}

En un punto a parte, la concesión del Premio Nobel a Paul Ehrlich en 1908 por sus aportaciones en el campo de la inmunología se recogió en los tres diarios en 1908. Las diversas aportaciones de Ehrlich a multitud de áreas científicas llevó a algunos autores a asignarle erróneamente el Premio Nobel por el descubrimiento de la arsfenamina.⁸⁵

5.2.2 Las sulfamidas

La mayoría de las noticias sobre las sulfamidas publicaron principalmente entre 1939 y 1949 en los tres diarios, aunque su distribución y número fue muy diferente. La mayoría de noticias se publicaron en formato artículo, en la edición dominical, y casi la mitad de sus textos estuvieron firmados por su autor, la mayoría corresponsales médicos, redactores científicos y periodistas con nombre propio. La presencia de imágenes en las noticias fue muy escasa. Si bien más de la mitad de las noticias trataban temas generales y poco específicos sobre las sulfamidas, casi una tercera parte de todas las noticias incluyeron información sobre su uso en la clínica, la forma o ruta de administración y las reacciones adversas derivadas de su uso. Una pequeña parte de las noticias también recogieron información sobre las restricciones en su comercialización y disponibilidad a las que fueron sometidas, especialmente durante la Segunda Guerra Mundial. La calidad científica de los artículos divulgativos fue aceptable en su conjunto.

La repercusión del interés terapéutico que generaron las sulfamidas se refleja claramente en las noticias analizadas. En una época en la que no existían remedios eficaces contra las infecciones de origen bacteriano y que en muchas ocasiones implicaban un desenlace fatal, las sulfamidas supusieron la primera revolución en la antibioterapia, si cabe más que la penicilina.²⁸

Las sulfamidas se convirtieron en el primer tratamiento antibacteriano seguro y eficaz del siglo XX. La sulfamidocrisoidina, conocida como Prontosil® fue el primer representante de las sulfamidas. Poco después de su descubrimiento se demostró que la sulfamidocrisoidina era un profármaco y que la sulfanilamida era el compuesto activo de la molécula inicial.^{22,28,32,44,86} Sin embargo, a pesar de patentar el Prontosil®, existía una patente previa de 1908 sobre la sulfanilamida que caducó en 1935. Al demostrarse su acción antibacteriana y tras la finalización del periodo de exclusividad de la patente, múltiples empresas sintetizaron derivados, y algunos demostraron su eficacia frente a infecciones bacterianas.²¹ Entre estos derivados se encuentra la sulfapiridina (también conocida como May & Baker 693, o MB693), el sulfatiazol y la sulfadiazina.²⁸ A pesar de la multitud de sulfamidas obtenidas, el análisis de la difusión de las sulfamidas de esta tesis sólo ha contemplado las noticias obtenidas a partir de la búsqueda realizada sobre las dos primeras sulfamidas, el Prontosil® (sulfamidocrisoidina) y la sulfanilamida, y también sobre aquellas noticias con alusiones al término genérico por las que se las conocía, “sulfas”.

La divulgación del primer representante de las sulfamidas, la sulfamidocrisoidina o Prontosil®, se recogió en varias noticias publicadas en 1936 en *The New York Times* y *The Times of London* en la que se resumían los hallazgos de publicados en *The Lancet* sobre el uso del Prontosil® en el tratamiento de la fiebre puerperal en niños.^{26,62} Si bien la divulgación de los resultados científicos publicados en revistas especializadas es habitual en la prensa diaria actual, es sorprendente descubrir que dicha práctica no es nueva, demostrando el interés de la comunidad periodística en la divulgación científica durante los años 30.

Las noticias sobre las sulfamidas se concentraron durante el periodo de 1939 a 1949, y aunque *The Times of London* y *La Vanguardia*, se hicieron eco de su uso, *The New York Times* fue el diario que publicó la mayoría de las noticias. Durante este periodo las noticias fueron de índole muy variada, desde resultados de varios estudios clínicos hasta el uso de las sulfamidas durante la Segunda Guerra Mundial (1939-1945). A pesar de que la penicilina estuvo disponible a partir de 1940, la dificultad técnica en su producción sólo permitía obtener pequeñas cantidades, aunque insuficientes para abastecer la demanda. Por ello, las sulfamidas fueron el tratamiento antibacteriano de elección hasta

1943, cuando el sistema de producción de la penicilina mejoró,²³ y se pudo cubrir su demanda tanto militar como civil, relegando en muchos casos el uso de las sulfamidas,²⁸ hecho que se observa en la disminución significativa de publicaciones en *The New York Times* a partir de 1943.

En cuanto a las características generales de las noticias publicadas, destaca el elevado número de textos firmados por su autor, en su mayoría corresponsales médicos, redactores científicos y periodistas con nombre propio. Esta nueva tendencia fue especialmente destacable en *The New York Times*, con Waldemar Kaempffert⁸⁷ y sucesor William L. Laurence⁸⁸, redactores científicos de profesión y autores de un total de 80 y 49 noticias, respectivamente.

Cabe destacar el elevado número de noticias que recogían información de tipo farmacológica, como resultados de estudios clínicos y su uso en terapéutica en general, menciones a su forma de administración y a las reacciones adversas derivadas de su uso prolongado. La mayoría de las noticias recogieron información sólo sobre un aspecto relacionado con las sulfamidas. Si bien la popularidad de las sulfamidas influyó en la publicación escalonada de nuevas informaciones, también se podría explicar por la inclusión de alusiones a aspectos médico-científicos sobre las sulfamidas en noticias donde del tema principal no estuviera directamente relacionado con estos compuestos.

A pesar de que el número de publicaciones sobre las sulfamidas fue muy elevado, un número muy pequeño de noticias se consideraron divulgativas. La calidad de las noticias divulgativas fue en general correcta, aunque aquellas publicadas en *La Vanguardia* obtuvieron las puntuaciones más bajas. La mitad de los textos fueron redactados por profesionales médicos, en su mayoría en *The New York Times*. La informaron sobre aspectos generales sobre las sulfamidas fue predominante, así como los detalles sobre su aplicación en la clínica, su síntesis química y las reacciones adversas.

5.2.3 La estreptomina

La mayoría de las noticias sobre la estreptomina aparecieron publicadas entre 1946 y 1952 en los tres diarios. La mayoría de noticias fueron en formato artículo, publicadas en domingo, y más de un tercio de los textos estuvieron firmados por su autor, la mayoría corresponsales médicos, redactores científicos y periodistas con nombre propio. La presencia de imágenes en las noticias fue muy escasa. La información que recogieron las noticias abarcó principalmente temas generales sobre las sulfamidas, y aspectos farmacológicos con los compuestos, principalmente información sobre su uso en la clínica y su administración en combinación con otros fármacos antituberculosos. Una pequeña parte de las noticias también recogieron información sobre varios aspectos regulatorios que afectaron a la estreptomina, principalmente relacionada con su patente. La calidad científica de los artículos divulgativos fue aceptable.

La amplia divulgación de noticias sobre la estreptomina publicadas durante cuatros décadas puso de manifiesto el interés del público lector en mantenerse informado sobre cualquier novedad relativa a la estreptomina. Ésta no sólo fue el primer tratamiento efectivo contra la tuberculosis sino que también supuso un avance en el campo de antibioterapia gracias al método que emplearon Waksman y su equipo para aislar e identificar compuestos con capacidad antibiótica. Cabe recordar que fue el propio Waksman quien acuñó el término antibiótico.

Las primeras noticias sobre la estreptomina se hicieron eco de la publicación de diferentes artículos científicos, publicados en *Science*⁸⁹ y *JAMA*⁹⁰, en los que se presentaban los resultados muy preliminares de estudios preclínicos y clínicos sobre el uso de la estreptomina, pero en ningún caso sobre el bacilo de la tuberculosis. Aunque más tarde se demostró la relevancia de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis, la publicación tan temprana de noticias aludiendo a estudios preclínicos, se podría justificar por la presencia de secciones específicas dedicadas a la divulgación científica y la necesidad del diario en cubrir dichas secciones. Un claro ejemplo son las secciones *Notes on Science* y *Science in Review*, en *The New York Times*. Si bien *The Times of London* y *La*

Vanguardia también divulgaron noticias de tipo científico, no se observaron secciones específicas para ello.

Las noticias sobre la estreptomycinina se publicaron en su mayoría entre 1946 y 1952, y aunque los tres diarios se hicieron eco de su uso, *The New York Times* y *La Vanguardia* destacan publicar la mayoría de las noticias durante el periodo de popularización del nuevo antibiótico.

Destaca también el elevado número de noticias firmadas por su autor, en su mayoría corresponsales médicos, redactores científicos y periodistas con nombre propio, especialmente en *The New York Times*, tendencia que se mantiene hoy en día.⁵⁷

A pesar de que el número de publicaciones sobre la estreptomycinina fue muy elevado, un porcentaje muy pequeño se consideró de carácter claramente divulgativo. A su vez, la calidad de las noticias divulgativas fue aceptable, aunque aquellas publicadas en *The Times of London* obtuvieron las puntuaciones más bajas. La mitad de los textos los redactaron corresponsales médicos y escritores científicos, en su mayoría en *The New York Times*. La información sobre aspectos farmacológicos fue mayoritaria, especialmente aquella relativa a la aparición de resistencias contra la estreptomycinina durante el tratamiento antituberculoso.

5.2.4 Diferencias entre los primeros antimicrobianos

La arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina, fueron claros representantes de tres revoluciones terapéuticas y farmacológicas durante la primera mitad del siglo XX: el primer tratamiento específico contra la sífilis y que marcaría el inicio de la quimioterapia, el primer tratamiento antibacteriano, y el primer antibiótico eficaz contra la tuberculosis.

El descubrimiento y la popularización de estos fármacos tuvieron lugar en tres periodos distintos, la arsfenamina antes de la Gran Guerra, y las sulfamidas y la estreptomina, durante y después de la Segunda Guerra Mundial, respectivamente; en todos los casos la prensa diaria fue un reflejo de los intereses de la población en cada una de estas épocas. Si bien, en comparación, la divulgación de la arsfenamina fue mucho menor, el interés por la difusión de nuevos avances médico-científicos nació a raíz del descubrimiento de terapias efectivas contra enfermedades incurables hasta ese momento, y del que su primer representante fue la arsfenamina.

La difusión de las sulfamidas y la estreptomina fue claramente superior en número y en cuanto a la variedad de información que se divulgó, desde estudios preliminares frente a diferentes tipos de infección hasta los estudios que demostraron su eficacia en humanos, las mejoras en los métodos de producción, los informes económicos de las empresas que las fabricaban, las restricciones impuestas motivadas por conflictos políticos, sus patentes, etc. La divulgación a través de la prensa diaria de las sulfamidas y la estreptomina fue la evolución natural de la semilla creada por la arsfenamina.

El tipo de información publicada para los tres fármacos fue similar, información médico-científica poco detallada y también información específica sobre algunos farmacológicos de los fármacos; en la que los resultados de su aplicación la clínica fue una de las áreas más

abordadas sobre los tres fármacos; la información sobre la forma de administración también fue importante en el caso de la arsfenamina y las sulfamidas, así como el uso de distintas combinaciones de fármacos en el caso de la estreptomina.

A pesar de que más de la mitad de las noticias sobre los tres fármacos no estuvieran firmadas por sus autores, se observó un cambio de tendencia en la autoría en las noticias, en el que el periodismo científico se especializó. Los profesionales médicos dejaron de ser los principales redactores para dar paso a los corresponsales médicos y los redactores científicos.

A pesar de las críticas que recibe la comunidad periodística sobre su papel alarmista y en muchas ocasiones sobreentusiasta en la divulgación de nuevos avances médicos, el análisis de las noticias publicadas sobre los tres fármacos no ha revelado tales acusaciones. La difusión fue entusiasta, pero también fue realista, publicando tanto las ventajas como los inconvenientes de los tres compuestos, coincidiendo con el comentario de Ross,⁸² sobre el análisis de las noticias sobre Salvarsán® en *The Times*.

Los tres diarios seleccionados son representativos de cada una de sus regiones, Estados Unidos, Gran Bretaña y España. Sin embargo se observa una clara desigualdad en cuanto al número de publicaciones de cada diario, siendo *The New York Times* el diario con mayor número de publicaciones en todos los análisis, que se podría explicar por el elevado número de páginas de todas sus ediciones, más de 70 páginas en sus ediciones diarias y más 100 en la edición dominical; en comparación con *The Times*, con un número máximo de entre 8 y 20 páginas, y *La Vanguardia*, entre 10 y 30 páginas, durante los periodos analizados.

Sin embargo, el número de publicaciones por diario no se reflejó en la selección de noticias de carácter divulgativo que disminuyeron consecutivamente en los distintos periodos analizados. Tampoco

mejoró la calidad científica de estas noticias, que en general fue correcta.

El índice de calidad de Oxman,⁴⁵ es sin duda el método disponible más adecuado de todos los disponibles para analizar la la calidad científica de las noticias relacionadas con la salud; sin embargo los resultados de esta tesis muestran que en muchas ocasiones la calidad científica está reñida con la divulgación científica bajo los términos que describe Oxman et al.

Sin duda y tras comparar la información divulgada a través de los tres diarios, *The New York Times* se erige como el diario por excelencia en la divulgación de los tres fármacos analizados, tanto por la cantidad, la variedad y la calidad de sus noticias.

5.3 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

El análisis de la divulgación de sobre el descubrimiento y la disponibilidad de los tres fármacos se midió principalmente a través de la información publicada en la prensa diaria. Si bien se seleccionaron los diarios *The New York Times*, *The Times of London* y *La Vanguardia* para representar la divulgación tres países distintos, Estados Unidos, Gran Bretaña y España, no se tuvieron en cuenta otras regiones.

La búsqueda de noticias sobre las sulfamidas no incluyó la búsqueda activa de todos los derivados, y se limitó al análisis de sus principales representantes, el Prontosil® y la sulfanilamida, y en su defecto, al término genérico por el que se conocieron, “sulfas”. Entre los derivados descartados en este análisis se encuentra la sulfapiridina (May&Baker 693) y la sulfadiazina. Dada la popularidad que alcanzó la sulfapiridina en Gran Bretaña, merecería un estudio similar en *The Times of London*. A pesar de no emplear los nombres de los derivados sulfamídicos en las búsquedas, el análisis de los registros sí incluye el recuento de sus menciones en los tres diarios analizados.

Si bien el análisis y clasificación temática de los registros se realizó siguiendo unos criterios y reglas predefinidas, la subjetividad y la interpretación de los textos ha tenido un papel relevante en este estudio. Este aspecto es relevante en el caso de la selección de noticias con una orientación divulgativa para el posterior análisis de su calidad científica.

En este sentido, el método empleado para evaluar la calidad científica de los registros se apoya demasiado en la subjetividad del evaluador. A pesar de que cuatro evaluadores distintos realizaran el análisis bajo las indicaciones del cuestionario descrito por Oxman et al.,⁴⁵ con el fin de reducir las diferencias entre evaluadores, el índice Oxman no detalla con claridad y precisión ni los detalles que se deben analizar ni la puntuación que se debe asignar. Además, tal y como muestran

los resultados de esta tesis, los textos divulgativos están reñidos con la calidad científica evaluada mediante este índice; difícilmente un texto divulgativo dirigido a un público no lego incluirá información detallada sobre los métodos estadísticos de un estudio, información completa sobre las fuentes de información y de la adecuación del diseño del estudio de donde proviene la información. Por ello, sería interesante desarrollar o modificar un método con unos parámetros y unas guías más claras y concretas para su evaluación.

Sin embargo, este estudio es el primer análisis cuantitativo que se realiza sobre la difusión de la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina a través de la prensa diaria de tres países. Sí existen trabajos que en el que se analiza de forma anecdótica o bien centrada en un aspecto muy concreto alguno de estos fármacos, pero no de un modo estandarizado. Si bien existe algún estudio que incluye el análisis de la difusión de alguno de estos fármacos, éstos no se fundamentan en una evaluación sistemática y están centrados en un solo aspecto histórico, o bien en sus anécdotas.

Este estudio no sólo analiza individualmente la difusión de algunos de los primeros antimicrobianos, sino que compara su difusión y contextualiza su importancia terapéutica y farmacológica a través del análisis de las distintas ediciones del libro de referencia en farmacología

Asimismo, también es el primer estudio que evalúa la calidad científica de las noticias relacionadas con los primeros antimicrobianos mediante un método validado.

6

CONCLUSIONES

1. La arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina son representantes de los avances terapéuticos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de la primera mitad del siglo XX.
2. El descubrimiento de los primeros antimicrobianos modificaron las clasificaciones farmacológicas y las recomendaciones terapéuticas.
3. Las distintas ediciones del libro de referencia en farmacología *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* son una guía útil para contextualizar los diferentes descubrimientos farmacológicos y su importancia a lo largo de los años.
4. La disponibilidad de la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina se divulgaron ampliamente a través de la prensa diaria.
5. La difusión de la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina a través de la prensa diaria recogió de manera relevante información sobre la farmacología de cada uno de los compuestos.
6. La repercusión a través de la prensa escrita del descubrimiento y uso de las sulfamidas refleja su importancia social como primer tratamiento antibacteriano.
7. La necesidad de divulgar noticias de ámbito científico promulgó la profesionalización de la figura del periodista especializado en ciencia y el redactor científico durante el siglo XX.
8. La calidad científica de las noticias divulgativas sobre la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomina, fue aceptable en su conjunto.

9. *The New York Times* es el diario que recoge exhaustivamente todas las novedades relacionadas con la arsfenamina, las sulfamidas y la estreptomicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sneader W. Drug Discovery: A History. Wiley; 2005.
2. Raviña Rubira E. The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs. Weinheim, FRG: Wiley-VCH; 2011.
3. Goodman L, Gilman A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1st, 2nd, ed. New York: The Macmillan Company
4. Erill S. Pharmacology today. In: Gracia D, Albarracin A, Arquiola E, et al., eds. History of Medicament. 1st ed. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A.; 1995.
5. Chain E, Florey HW, Gardner AD, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet*. 2017;236(6104):226-228.
6. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):780-790.
7. Woodruff HB. Selman A. Waksman, Winner of the 1952 Nobel Prize for Physiology or Medicine. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(1):2-8.
8. Gensini GF, Conti AA, Lippi D. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *J Infect*. 2007;54(3):221-224.
9. Drews J. Paul Ehrlich: magister mundi. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(9):797-801.
10. Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology*. 2008;82(3):171-179.
11. García-Sánchez JE, García E, Merino ML. Cien Años de la Bala Mágica del Dr. Ehrlich (1909-2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):521-533.

12. Schmalstieg FC, Goldman AS. Birth of the science of immunology. *J Med Biogr.* 2010;18(2):88-98.
13. Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1079-1080. doi:10.1056/NEJMp048021.
14. Ehrlich P. Allgemeines über Chemotherapie. *Verhandlungen des 27. In: Wiesbaden: Deutschen Kongresses fuer Innere Medizin; 1910:226-234.*
15. Lloyd NC, Morgan HW, Nicholson BK, Ronimus RS. The composition of Ehrlich's salvarsan: resolution of a century-old debate. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2005;44(6):941-944.
16. Cabot H. Clinical observations on the use of Salvarsan, with special reference to its administration. *Bost Med Surg J.* 1911;165(510-13).
17. Marshall C. British and French Salvarsan products. *Br Med J.* 1915;2(2845):75.
18. Gaucher E. La thérapeutique commerciale des allemands. In: Petit G, Leudet M, eds. *Les Allemands et La Science.* Manchester: Ayer Company Publishers; 1915.
19. García-Sánchez JE, García-Sánchez E, Merino Marcos M. Antibacterial agents in the cinema. *Rev española Quimioter publicación Of la Soc Española Quimioter.* 2006;19(4):397-402.
20. Corbella Corbella J. Antoni Esteve I Subirana, *Semblança Biogràfica.* Barcelona: Institut d'Estudis Catalans I d'Estudis; 2006.
21. Kiefer DM. Miracle Medicines: The advent of the sulfa drugs in the mid-1930s gave physicians a powerful weapon. *Today's Chem Work.* 1(6). Available at: <http://pubs.acs.org/subscribe/archive/tcaw/10/i06/html/06chemch.html>.
22. Otten H. Domagk and the development of the sulphonamides. *J Antimicrob Chemother.* 1986;17(6):689.

23. Lesch JE. *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*. New York: Oxford University Press.
24. Mann J. *The Elusive Magic Bullet. The Search for the Perfect Drug*. New York: Oxford University Press; 1999.
25. Stork W. Prontosil. *Chem Eng News*. 2005. Available at: <https://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325prontosil.html>.
26. Colebrook L. Prontosil in streptococcal infections. *Lancet*. 1936;227(5886):1441.
27. Bentley R. Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence β -lactams). *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2009;36(6):775-786.
28. Davenport D. The war against bacteria: how were sulphonamide drugs used by Britain during World War II? *Med Humanit*. 2012;38(1):55 LP-58.
29. LiverTox. Sulfonamides. US National Library of Medicine. <https://livertox.nlm.nih.gov/Sulfonamides.htm>. Published 2014.
30. Sulfonamides - Infectious Diseases - MSD Manual Professional Edition. 2015. Available at: <http://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/sulfonamides>.
31. Gerhard Domagk. Chemical Heritage Foundation. 2015. Available at: <https://www.chemheritage.org/historical-profile/gerhard-domagk>.
32. Obituary Notices. *BMJ*. 1964;1(5391):1189-1191.
33. Rubin RP. A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacol Rev*. 2007;59(4):289-359.

34. Bickel MH. The development of sulfonamides (1932-1938) as a focal point in the history of chemotherapy. *Gesnerus*. 1988;45 Pt 1:67-86.
35. Ligon-Borden BL. Biography: Selman A. Waksman, PhD (1888-1973): pioneer in development of antibiotics and Nobel Laureate. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(1):60-63.
36. Burgstahler AW. Albert Schatz - Actual discoverer of Streptomycin (1920-2005). *Fluoride*. 2005;38(2):95-97.
37. González-Ribas M, Supervia Pascual A. La estreptomycin en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *An Med Cir*. 1949;25(45):179-198.
38. Wainwright M. Streptomycin: Discovery and Resultant Controversy. *Hist Phil Life Sci*. 1991;13:97-124.
39. Crofton J. The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: a view from the clinical front line. *J R Soc Med*. 2006;99(10):531-534.
40. Daniels M, Hill AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults; an analysis of the combined results of three Medical Research Council trials. *Br Med J*. 1952;1(4769):1162-1168.
41. Yoshioka a. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. *BMJ*. 1998;317(7167):1220-1223.
42. Bakalar N. Paul Ehrlich, 1908. *The New York Times*. 2010.
43. Marshall E. The power of the front page of *The New York Times*. *Science*. 1998;280(5366):996-997.
44. Morales P, Bosch F. Hechos históricos de las sulfamidas divulgados por la prensa: el caso de *The New York Times*. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(17):660-664.
45. Oxman A, Guyatt G, Cook D, Jaeschke R, Heddle N, Keller J. An index of scientific quality for health reports in the lay

- press. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(9):987-1001.
46. Thompson-Reuters Integrity. 2017. Available at: <https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlxsl/>.
 47. Norris P. *A Virtuous Circle: Political Communications in Postindustrial Societies*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
 48. N.W. Ayer and Son's American Newspaper Annual. Philadelphia: N.W. Ayer & Son; 1908. Available at: <http://memory.loc.gov/diglib/vols/loc.gdc.sr.sn91012091.00143501899/pageturner.html?size=800>.
 49. Butler D, Freeman J. *British Political Facts: 1900-1968*. 3rd editio. London: Palgrave Macmillan; 1969.
 50. Grupo Godó. Carta del editor: Historia. Grupo Godó de Comunicación. 2013. Available at: <http://www.grupogodo.net/institucional/editor/index.html>.
 51. Hernández Lorca FJ. Reseña de: Historia de la Prensa a través de los periódicos y las revistas de información general. Selección de artículos para el estudio de la Historia del Periodismo Español. *RiHC*. 2013;1(1):274-277.
 52. Arias E, Barroso E, Parias M, Ruiz M, eds. *Comunicación, Historia Y Sociedad. Homenaje a Alfonso Braojos*. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2001.
 53. The New York Times. The New York Times Archive. Available at: <http://query.nytimes.com/search/sitesearch/>.
 54. The Times. The Times Archive. Available at: <http://www.thetimes.co.uk/tto/archive/>.
 55. La Vanguardia. Hemeroteca La Vanguardia. Available at: <http://www.lavanguardia.com/hemeroteca>.
 56. Nichols S, Chase N. A content analysis of health research reported by the daily newspapers of Trinidad and Tobago. *West Indian Med J*. 2005;54(5):308-314.

57. Fernández Muerza Á. La información científica en la prensa de referencia: el caso español a partir de un análisis comparativo. *Zer*. 2005;19:205-232.
58. Tonda J, Burgos E. Análisis y evaluación de las revistas de divulgación. 2007. Comunicación personal
59. Biondo E, Khoury MC. [Validation of a questionnaire to assess the quality of health information in Argentinian newspapers]. *Biomédica Rev del Inst Nac Salud*. 2005;25(3):366-376.
60. Iaboli L, Caselli L, Filice A, Russi G, Belletti E. The unbearable lightness of health science reporting: a week examining Italian print media. *PLoS One*. 2010;5(3):e9829.
61. Robinson A, Coutinho A, Bryden A, McKee M. Analysis of health stories in daily newspapers in the UK. *Public Health*. 2013;127(1):39-45.
62. Reidenberg MM. The Origins and Shaping of Modern Anti-Infective Therapy. *A Pharmacotherapy Revisited Series, Vol. 8*. Barcelona: Esteve Foundation; 2014.
63. Heynick F. The original “magic bullet” is 100 years old - extra. *Br J Psychiatry*. 2009;195(5):456.
64. Maruta H. From chemotherapy to signal therapy (1909-2009): A century pioneered by Paul Ehrlich. *Drug Discov Ther*. 2009;3(2):37-40.
65. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. The changing face of chemotherapy. *Postgrad Med J*. 1988;64(753):552-558.

66. Bush K. The coming of age of antibiotics: Discovery and therapeutic value. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1213(1):1-4.
67. Bosch F, Serés E. From scientific advances to public health action: The crucial role of science dissemination. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(1).
68. Parascandola J. From mercury to miracle drugs: syphilis therapy over the centuries. *Pharm Hist.* 2009;51(1):14-23.
69. Gelpi A, Tucker JD. The magic bullet hits many targets: Salvarsan's impact on UK health systems, 1909-1943. *Sex Transm Infect.* 2015;91(1):69-70.
70. Winau F, Westphal O, Winau R. Paul Ehrlich--in search of the magic bullet. *Microbes Infect.* 2004;6(8):786-789.
71. Akatsu S, Noguchi H. The drug-fastness of spirochetes to arsenic, mercurial, and iodide compounds in vitro. *J Exp Med.* 1917;25(3):349-362.
72. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(6):473-480.
73. Sörgel F. The return of Ehrlich's "Therapia magna sterilisans" and other Ehrlich concepts?. Series of papers honoring Paul Ehrlich on the occasion of his 150th birthday. *Chemotherapy.* 2004;50(1):6-10.
74. Riethmiller S. From Atoxyl to Salvarsan: searching for the magic bullet. *Chemotherapy.* 2005;51(5):234-242.
75. Kaufmann SH. Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(5):373-373.
76. Lloyd NC, Morgan HW, Nicholson BK, Ronimus RS, Riethmiller S. Salvarsan - the first chemotherapeutic compound. *Chem New Zeal.* 2005;69(1):24-27.
77. Jacobs MS. Paul Ehrlich and his relation to modern chemotherapy. *Bull Hist Med.* 1940;8:956-964.

78. Williams K. The introduction of “chemotherapy” using arsphenamine - the first magic bullet. *J R Soc Med*. 2009;102(8):343-348.
79. Serés E, Bosch F. Salvarsan: Early days of a new chemotherapeutic drug. *J Chemother*. 2010;22(6):433.
80. Hunter WN. Rational drug design: a multidisciplinary approach. *Mol Med Today*. 1995;1(1):31-34.
81. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief History of Syphilis. *J Med Life*. 2014;7(1):4-10.
82. Ross J, Tomkins S. The British reception of Salvarsan. *J Hist Med Allied Sci*. 1997;52(4):398-423.
83. Dobson R. And the Oscar goes to . . . Salvarsan. *BMJ*. 2007;334(7587):229.
84. Calvo A. Ehrlich and the magic bullet concept. *Rev española Quimioter*. 2006;19(1):90-92.
85. Serés E, Bosch F. The magic bullet in the press | La bala mágica en la prensa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4).
86. Colebrook L. Gerhard Domagk. 1895-1964. *Biogr Mem Fellows R Soc*. 1964;10:38 LP-50.
87. Waldemar B. Kaempffert Dies; Science Editor of The Times, 79. *The New York Times*. 1956. Available at: <http://www.nytimes.com/1956/11/28/archives/waldemar-b-kaempffert-dies-science-editor-of-the-times-79-noted-for.html>.
88. William Laurence, Ex-Science Writer For The Times, Dies - *The New York Times*. *The New York Times*. 1977. Available at: http://www.nytimes.com/1977/03/19/archives/william-laurence-exscience-writer-for-the-times-dies-william-1.html?_r=0.

89. Waksman SA, Schatz A, Reynolds DM. Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1213(1):112-124.
90. Reimann H, Elias W, Price A. Streptomycin for typhoid: A pharmacologic study. *J Am Med Assoc.* 1945;128(3):175-180.
91. Navarro FA. *Diccionario Crítico de Dudas Inglés-Español de Medicina.* 2ª. Madrid: McGraw-Hill S.A., Interamericana España; 2005.

8

APÉNDICE

Serés E, Bosch F. Salvarsan: Early Days of a
New Chemotherapeutic Drug. *J Chemother.*
2010 Dec;22(6):433. doi:
10.1179/joc.2010.22.6.433.

LETTER

Salvarsan: Early Days of a New Chemotherapeutic DrugE. SERÉS¹ - F. BOSCH^{1,2}

The history of antimicrobial therapy is full of examples of the variety of receptions given to valuable new discoveries. They span from prompt and definitive acceptance, as in the case of rifampin, to misgivings about the real value because of potential toxicity, as happened with vancomycin. In this context, and considering that 2010 marks the centenary of the introduction of arsenobenzol (Salvarsan)¹, the first truly effective systemic antimicrobial, it is perhaps appropriate to review the initial reception of this drug.

The reference to the "magic bullet" when describing Salvarsan did indeed originate immediately after its anti-syphilitic activity was described. As was perhaps to be expected, the scientific literature was initially full of praise from physicians who tried the new drug, even at the expense, in the case of Americans, of travelling to Germany to get it. In the beginning, there were a number of problems with use of Salvarsan, many arising from the presence of impurities in the initial batches and also due to the inherent toxicity of the drug. Moreover, the solubility of Salvarsan posed a serious handicap and the novel route of administration-intravenously--added to the difficulties and risks. Thus, one would not have been surprised to read in *JAMA*, in 1911, that "Salvarsan is not simply an additional remedy for syphilis; it marks an epoch in medicine"², while in the same year, in the *Boston Medical and Surgical Journal*, it was described as being a mere ally of mercury³.

It is noteworthy that, as in the case of AIDS almost a century later, Salvarsan encountered what we could call 'devoted de-

niers'. It is not surprising to find that during World War I, this phenomenon was particularly marked in the United Kingdom and in France, as the side effects of the drug meant that there were renewed arguments against its use in both countries. However, it is quite apparent that politics and patriotism also played a role. In Britain, Marshall argued that Salvarsan "is not essential in the treatment of syphilis" and that "the labour and ingenuity expended on its manufacture would be better applied in the production of high explosives or poisonous gases, or any other means to rid us of German culture"⁴. In France, Gaucher expected that French physicians would no longer use Salvarsan. Ehrlich is dead, he said, and it is to be hoped that his drug dies with him. Dead dogs don't bite, or in Gaucher's precise words "Morte la bête, mort le venin"⁵.

It is common today to find reports of scientific discoveries in the lay press and this was indeed also the case when the therapeutic efficacy of Salvarsan was announced. To mention only one newspaper -The New York Times - no fewer than 10 reports and notes were published in 1910 alone and the number expands to a total of 51 prior to the discovery of the ultimate conqueror of syphilis - penicillin.

Thus, the early days of a drug are not always easy, irrespective of its usefulness. Salvarsan turned out to be one of the most important drugs of the 20th century, but various factors meant that it was not viewed as such by everyone when it was first made available to patients and physicians.

REFERENCES

- ¹ Ehrlich P. *Congress für Innere Medizin*, 1910, Wiesbaden.
- ² Meltzer SJ. The present status of therapeutics and the significance of Salvarsan. *JAMA*. 1911; 23: 1907-13.
- ³ Cabot H. Clinical observations on the use of Salvarsan, with special reference to its administration. *Boston Med Surg J*. 1911; 165: 510-13.
- ⁴ Marshall CF. British and French Salvarsan products. *Br Med J*. 1915; 2: 75-6.
- ⁵ Gaucher E. La thérapeutique commerciale des allemands. In: Petit G, Leudet M eds. *Les allemands et la science 1915*. Reprinted by Ayer Company Publishers, Manchester; 2001, p.153-166.

¹ Esteve Foundation, Barcelona, Spain. ² Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona (Catalonia, Spain).

Corresponding author: Fèlix Bosch, Esteve Foundation, Llobet i Vall-Llosera 2, E-08032 Barcelona, Catalonia, Spain. Phone +34 934335320; Fax +34 934504899. E-mail: fbosch@esteva.org

Serés E, Bosch F. La bala mágica en la prensa.
Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(4):320-2.
doi: 10.1016/j.eimc.2010. 09.015.

La bala mágica en la prensa

The magic bullet in the press

Sr. Editor:

Como muy bien refleja un artículo recientemente publicado en su revista¹, son muchas las aportaciones científicas que se pueden atribuir al investigador alemán Paul Ehrlich (1854-1915) en su incesante búsqueda de la "bala mágica". Cabe destacar su teoría de las cadenas laterales, de trascendencia científica inquestionable en el campo de la inmunología y reconocida en 1908 con la concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina². Sin embargo, la repercusión de este galardón a través de los diarios de la época fue, como solía ocurrir por entonces, más bien escasa (tabla 1). No sucedió lo mismo cuando un año más tarde Ehrlich demostró la eficacia de Salvarsán (sintetizado ya en 1907) para el tratamiento de la sífilis. Más de sesenta artículos publicados en *The New York Times* (entre 1908 y 1949) destacaban tal evento. Inevitablemente, la asociación Ehrlich, Nobel y Salvarsán ha generado algunas confusiones, de manera que en más de una ocasión se ha llegado a afirmar que el eminente investigador alemán "fue galardonado con el Premio Nobel por la síntesis del Salvarsán"³⁻⁷. Ciertamente lo podría haber recibido por el Salvarsán pero, como se ha comentado previamente, se lo concedieron por sus aportaciones a la inmunología y antes de demostrar la eficacia del antisifilítico. También es cierto, que a pesar de haber recibido el Nobel en 1908, en otras ocasiones se barajó su nombre entre los posibles galardonados⁸. Éste podría ser un ejemplo de cómo la amplia divulgación social de un descubrimiento farmacológico, por uno u otros motivos, puede incluso llegar a confundir las apreciaciones de los científicos. Cabe citar anecdóticamente, que en 1913 *The New York Times* atribuyó el descubrimiento del Salvarsán al prestigioso músico vienés, Heindrich Ehrlich (1822-1899)⁹. Finalmente, cabría recordar que la vida de Paul Ehrlich se llevó al cine en 1940 (*Dr Ehrlich's Magic Bullet*) lo que pudo contribuir también a una mayor divulgación del científico y de sus aportaciones (tabla 1).

Tabla 1

Divulgación de algunos hechos vinculados a Paul Ehrlich, según artículos publicados en *The New York Times*.

Hechos vinculados a Paul Ehrlich	Divulgación en el NYT ^a N.º de artículos
Concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina (1908)	8
Comercialización de Salvarsán (1910)	62
Muerte de Paul Ehrlich (1915)	6
Proyección de la película <i>Dr Ehrlich's Magic Bullet</i> (1940)	4

^a Búsqueda efectuada a partir del archivo electrónico de *The New York Times* (NYT) entre 1908 y 1949, mediante las siguientes estrategias de búsqueda: Ehrlich Nobel, +Ehrlich +606 -obituary -hollywood, +Ehrlich +salvarsan -obituary -hollywood, Ehrlich death, Ehrlich dead, Ehrlich "magic bullet".

Bibliografía

- García-Sánchez JE, García E, Merino ML. Cien años de la bala mágica del Dr. Ehrlich (1909-2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010. doi:10.1016/j.eimc.2009.07.009.
- Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: A tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology.* 2008;82:171-9.
- Leitner RMC, Körte C, Edo D, Braga ME. The history of syphilis' treatment. *Rev Argent Dermatol.* 2007;88:6-19.
- Bradford RW, Allen HW. Lyme disease, potential plague of the 21st Century. *Townsend Letter for Doctors & Patients.* 2005; January. Disponible en: <http://www.townsendletter.com/Jan2005/lyme0105.htm>.
- Hajdu SI. A note from history: two pioneering chemists, three hundred years apart. *Am Clin Lab Sci.* 2005;35:105-7.
- Mukhopadhyay R, Rosen BP, Phung IT, Silver S. Microbial arsenic: from geocycles to genes and enzymes. *FEMS Microbiol Rev.* 2002;6:311-25.
- Korp JD, Bernal I, Ave L. The X-ray crystal structure of 3-ammonium-4-hydroxyphenylarsonic acid chloride dihydrate. *J Crystallogr Spectros Res.* 1984;13:263-72.
- Witkop B. Paul Ehrlich and his magic bullets-revisited. *Proc Am Philos Soc.* 1999;143:540-7.
- Noguchi isolates the germ of rabies. *The New York Times.* September 7, 1913; Portada. Disponible en: <http://www.nytimes.com>.

Elisabet Serés* y Fèlix Bosch

Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eseres@esteve.org (E. Serés).

doi:10.1016/j.eimc.2010.09.015

Respuesta de los autores

Author's reply

Sr. Editor:

Las numerosísimas aportaciones científicas de Paul Ehrlich pueden, y deben, ser analizadas desde una perspectiva profesional y desde un ángulo social.

Desde un punto de vista biosanitario, los logros de Ehrlich, tanto en el momento de producirse como en la actualidad, han gozado de una alta consideración. Dos hechos lo avalan, la literatura científica que a lo largo de cien años los han citado y valorado, y el Premio Nobel en Fisiología o Medicina logrado en 1908 en "reconocimiento a su trabajo sobre la inmunidad"¹. Sin olvidar, que fue nominado a este galardón año tras año desde 1901 a 1909, en 1912 y 1913, en estos dos últimos años, por el descubrimiento del 606 (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/nomination/database.html). Las calificaciones de fundador de la quimioterapia

y pionero de la hematología, inmunología y oncología y de *Magister Mundi* no hacen más que manifestar, sin excesos, la realidad¹.

En el presente número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, se analiza el impacto que tuvo el científico alemán en la prensa, escudriñando su presencia en noticias del *The New York Times* publicadas entre 1908 a 1949². La prensa era el principal medio de comunicación social en aquella época. Una excelente revisión que da pie a hacer algunas reflexiones.

¿Estos 80 artículos reflejaron la importancia real del científico? Aparentemente sí, los medios de comunicación en aquella época estaban a años luz de lo que son en la actualidad y el número de menciones es importante. La realidad posiblemente es que no se le diera el relieve merecido ya que el grueso de las columnas se referían al Salvarsan. Las aportaciones de Ehrlich fueron "muy profesionales" salvo en el caso del Arsfenamina. La sífilis era bien conocida y el poder disponer de un tratamiento eficaz era una noticia que sin ninguna duda interesaba a la población. Por eso, es lógico que lo que más llamara la atención de las aportaciones de Ehrlich fuera el 606.

Serés E, Farrés A, Aguilar M, Bosch F. Impact of the introduction of the first systemic chemotherapeutic agents in a major pharmacology textbook. En: Zarzuelo A. Jimenez R, editors. Proceedings of the 6th European Congress of Pharmacology. Medimond: Bologna; 2013. p. 199-205

Impact of the introduction of the first systemic chemotherapeutic agents in a major pharmacology textbook

Serés E.¹, Farrés A.², Aguilar M.², Bosch F.^{1,3}

¹Esteve Foundation, Barcelona, Spain

²Department of Human Biology, School of Health and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

³Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

eseres@esteve.org, alba.farres01@estudiant.upf.edu, marc.aguilar03@estudiant.upf.edu, fbosch@esteve.org

Abstract

Introduction. The most important advances in treatment in general and in antimicrobials in particular took place in the twentieth century as is clearly reflected in pharmacology textbooks. Although examining these textbooks is a useful approach to analyzing how the different therapeutic groups changed, the treatment of antimicrobials in textbooks has yet to be analyzed in detail. In this study we aimed to evaluate how the introduction of new antimicrobials was reflected in the first few editions of the most widely used pharmacology textbook.

Material and methods. The first four editions of *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (G&G), published in 1941, 1956, 1965, and 1970 were reviewed, analyzing the way the material was classified into sections and chapters. We examined the sections that contained antimicrobials in detail, recording the number, name, and length of the chapters as well as the different therapeutic groups and the drugs they included. We listed the name of each antimicrobial, its origin, the way(s) it was administered, and its main indications. The key dates in the commercialization of the main antimicrobials were also recorded.

Results. The information about antimicrobial compounds was presented in three sections in all four editions, but accounted for a smaller percentage of the textbook with each new edition (28%, 26%, 21%, 20%). In the first two editions, antimicrobials were included in the sections *Heavy metals*, *Locally acting drugs*, and *Chemotherapy of infectious diseases*. In the third and fourth editions, antimicrobials appeared in the sections *Locally acting drugs*, *Chemotherapy of parasitic diseases*, and *Chemotherapy of microbial diseases*. Arsphenamine, the first synthetic antimicrobial, which was used to treat syphilis, merited 32 pages in the first edition but only on two pages in the second edition and was not even mentioned in the third. The second important group of antimicrobials, the sulfonamides, also received less attention in successive editions (102 p, 45 p, 27 p, 27 p), mainly due to the introduction of penicillin, as is reflected in the second edition. Likewise, the second edition incorporates other new antibiotics (tetracycline, chloramphenicol, erythromycin, and neomycin) and agents against tuberculosis (streptomycin and isoniazid) and leprosy (sulfones). In the third edition, in addition to new antibiotics (cephalosporin, vancomycin, and gentamicin), the first antifungals (nystatin, amphotericin, and griseofulvin) were included. Finally, the fourth edition reported the first antivirals (idoxuridine, amantadine, and cytarabine).

Conclusions. Our analysis of *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* reveals the main changes to antimicrobial use brought about by the development of new drugs in the first 70 years of the twentieth century. Successive editions of this textbook show how chemotherapy began with arsphenamine and the sulfonamides, flourished with the first antibiotics, and continued to develop with the first antifungals and antivirals as well as how our views toward different infectious diseases evolved.

Keywords: antibacterial agents, antibiotics, antimicrobials, antitubercular agents, antivirals, arsphenamine, leprostatic agents, penicillin, pharmacological classification, streptomycin, sulfonamide.

Information previously presented in Poster Session P639, 6th European Congress of Pharmacology, July 17-20, 2012, Granada, Spain.

Introduction

The most important advances in treatment took place in the twentieth century [1, 2]. The introduction of antimicrobials was among the first and most important of these advances [3]. Although the literature provides a record of all the important details related to these discoveries, it does not always reflect how these drugs were introduced in clinical practice or the extent to which their use became popular. Information about these drugs

was disseminated through the usual channels of scientific communication in the period (scientific journals, books, and oral presentations), but it also was reported in the lay press [4-6].

Pharmacology textbooks include, although somewhat later than other sources, all the information about the drugs available at a given point in time. Apart from information about the classification of drugs, textbooks also include information about their efficacy, safety, and use. Furthermore, textbooks reflect the changes in the recommendations for the use of a given drug through time — as new drugs appear, they replace others that are less efficacious or less safe. Although these changes undoubtedly influenced treatment decisions tremendously, the treatment of antimicrobials in pharmacology textbooks has not been analyzed in detail.

In this study, we analyze the first four editions of the classic textbook *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* as the first step in our aim to interpret how the advances in antimicrobial therapy were disseminated in the medical and scientific community and how their use was extended in the general population.

Materials and Methods

We reviewed the first four editions of the pharmacology textbook *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, published in 1941, 1956, 1965, and 1970 [7]. For each edition, we analyzed the organization of information into sections (total number of sections; section number, in Roman numerals; title; and number of pages) and chapters (number of chapters; chapter number, in Arabic numerals; title; and number of pages). Then we thoroughly reviewed each section that dealt with antimicrobials, recording information about the therapeutic groups and subgroups in each chapter. Finally, we recorded the name of each antimicrobial, its origin, the way(s) it was administered, and its main indications. In parallel, we obtained the key dates related to the introduction of the main antimicrobials through the scientific literature and the *Thomson-Reuters Integrity* online database [8]. We recorded the origin, main use, and date of commercialization for each antimicrobial. All data were entered in an *Excel* spreadsheet to facilitate quantitative analysis (adding up the number of pages in sections and chapters and calculating percentages).

Results

A summary of the most significant changes observed in the four editions of the textbook follows. This information is contrasted with data about the commercialization of the main antimicrobials ([Table 1](#)). [Table 2](#) summarizes the findings of this analysis.

1.1 1st Edition, 1941

The first edition of the textbook has 16 sections and 1387 pages. Antimicrobials appear on 387 pages (27.9%) in three sections: *XI. Heavy metals and metalloids*, *XII. Drugs acting locally on the skin and mucous membranes*, and *XIII. Antiseptics, disinfectants and drugs used in the chemotherapy of infectious diseases*. The third of these is the longest section of the book, with 281 pages (20.3% of the entire book) in 12 chapters. These are, in order of appearance: a chapter on antiseptics, germicides, fungicides, and parasiticides (55 pages); one chapter each on chemotherapy for helminthiasis (25 pages), malaria (27 pages), amebiasis (13 pages), and leprosy (3 pages); three chapters on chemotherapy for syphilis (56 pages); and four chapters on the sulfonamides (102 pages).

Arsphenamine, the first synthetic microbial, which was used to treat syphilis, is described in a chapter dedicated exclusively to arsenicals (32 pages). Later in the book, emetine, an antimicrobial of natural origin used to treat amebiasis, is described in three pages, and the sulfonamides, synthetic antibacterials, are discussed on 102 pages in several chapters. Two other antimicrobial compounds of natural origin that occur in the first edition are not included in the table; these are quinine, used to treat malaria, and chaulmoogra oil, used to treat leprosy.

1.2 2nd Edition, 1956

The second edition of the textbook has 18 sections and 1831 pages. Antimicrobials appear in the same three sections as in the first edition, although the Arabic numbers with which the chapters are identified are different and the names of two of the sections are slightly different. These three sections, comprising a total of 476 pages (26.0%), are *XII. Heavy metals and heavy-metal antagonists* (78 pages), *XIII. Locally acting drugs* (58 pages), and *XIV. Antiseptics, disinfectants and drugs used in the chemotherapy of infectious diseases* (340 pages). Like the section of the same title in the first edition, section XIV is the largest in the entire book (18.6%) and has 12 chapters. These chapters, discussed in order of appearance, have also undergone changes. First, there is a chapter on antiseptics, germicides, fungicides, virucides, and ectoparasiticides (58 pages); the last two therapeutic groups listed here were not included in the first edition. Next come three chapters, one each on the

chemotherapy for helminthiasis (28 pages), malaria (47 pages), and amebiasis (20 pages). This is followed by three new chapters: the first discusses protozoal infections (5 pages), whereas the second includes for the first time information about using penicillin to treat syphilis (17 pages), and the third deals with chemotherapy for tuberculosis and leprosy (26 pages). In the second edition, the information on the sulfonamides has been reduced to a single chapter (45 pages). The last four chapters of section XIV (94 pages) are dedicated exclusively to antibiotics, a new therapeutic group.

The most important antibiotics discussed for the first time in this issue include penicillin, the tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and neomycin. Other important antimicrobials included for the first time are chloroquine for malaria; piperazine for helminthiasis; streptomycin (the first antimicrobial from the aminoglycoside group) and isoniazid, which were the first efficacious treatments for tuberculosis; and the sulfones (such as Dapsone® and Promin®) for leprosy. Table 1 shows other details about these antimicrobials. In the second edition, arsphenamine is mentioned only in the section on heavy metals (section XII) and is completely excluded from the treatment of syphilis.

On the other hand, changes made to other sections of the book include the division of section *VI. Cardiovascular Drugs* (78 pages in the first edition) into two new sections: *VI. Histamine and its antagonists* (24 pages) and *VII. Cardiovascular drugs* (96 pages). Moreover, the second edition contains a totally new section on the treatment of cancer, entitled *XV. Drugs used in the chemotherapy of neoplastic diseases* (36 pages).

1.3 3rd Edition, 1965

The third edition of the textbook has 18 sections and 1785 pages. Antimicrobials are discussed mainly in three new sections comprising a total of 369 pages (20.7% of the book). The three new sections are *XII. Locally acting drugs* (82 pages), *XIII. Chemotherapy of parasitic diseases* (86 pages), and *XIV. Chemotherapy of microbial diseases* (201 pages). Outside these sections, only a few arsenicals figure briefly in the section on *Heavy metals*, and arsphenamine, in particular, is not mentioned at all.

Compared to the second edition of the textbook, many changes are evident in the classification of antimicrobials in the third edition. On one hand, in the second edition the first chapter in section XIV, which was about antiseptics, germicides, fungicides, virucides, and ectoparasiticides (37 pages), appears in section XII in the third edition. On the other hand, the section that dealt with all the chemotherapy for infectious diseases in the previous editions (section XIII in the first edition and section XIV in the second) is divided into two new sections comprising a total of 287 pages on antimicrobials (16.1% of the entire third edition): XIII (86 pages) and XIV (201 pages). Section XIII has four chapters, one each on helminthiasis (29 pages), malaria (31 pages), amebiasis (17 pages), and protozoal infections (9 pages). Section XIV is subdivided into a chapter on the sulfonamides (27 pages), five chapters on antibiotics (137 pages), and one chapter on chemotherapy for leprosy and tuberculosis (37 pages), which, unlike the analogous chapter in the second edition, discusses the treatment for these two diseases caused by mycobacteria separately.

In the third edition, the new antimicrobials not present in the second edition include metronidazole within the chapter on protozoal infections, the cephalosporins (cephalothin, the first to be commercialized), vancomycin, and gentamicin. Penicillin has been divided into two groups: natural (penicillin) and semi-synthetic (ampicillin). Highly toxic compounds like carbomycin that were listed in previous editions were excluded from the third edition. The last chapter, entitled *Miscellaneous antimicrobial agents* (48 pages), included for the first time a part dedicated to the first effective antifungals, such as nystatin (Table 1), amphotericin B, and griseofulvin. Furthermore, there is a new compound to treat tuberculosis, ethambutol.

Other changes to the textbook in its third edition include the combination of the two sections from the second edition *II. Central nervous system depressants* (304 pages) and *III. Central nervous system stimulants* (29 pages) into a single section entitled *II. Drugs acting on the central nervous system* (330 pages), which is the largest section of the book (18.5%).

1.4 4th Edition, 1970

Like the second and third editions, the fourth edition of the textbook has 18 sections, this time comprising 1794 pages. However, there are no major changes in the organization of the sections and chapters. In this edition, antimicrobials are covered in 357 pages (19.9%). Like in the third edition, three sections deal with antimicrobials: *XII. Locally acting drugs* (80 pages), *XIII. Chemotherapy of parasitic diseases* (87 pages), and *XIV. Chemotherapy of microbial diseases* (190 pages). This last section includes a chapter about the sulfonamides (27 pages), four chapters about antibiotics (one less than the previous edition) (197 pages), and a chapter about chemotherapy for leprosy and tuberculosis (33 pages).

Among the new antimicrobials included for the first time in the fourth edition were tolinaftate (an antifungal), rifampicin (an antituberculous agent), and sulfisoxazole (a new sulfonamide). Importantly, the fourth edition was the first to include antivirals, including idoxuridine, amantadine, and cytarabine (Table 1). In the

fourth edition, the section on drugs acting on the central nervous system was, as in the third edition, the largest section in the book (332 pages, 19.5%).

Discussion

The results of this study show that major advances in antimicrobial chemotherapy occurred between 1910 and 1970. The availability of these first antimicrobials and their use against diverse types of infections is faithfully reflected in the first four editions of *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* textbook.

Our first analysis of the four editions of the textbook focused on their general organization into sections. The first edition had 16 sections, whereas the other three editions each had 18. The second edition had the most pages, mainly because it incorporated more antimicrobials and cardiovascular drugs as well as a new section on antineoplastic drugs. In the first two editions, the largest section of the textbook was the main chapter on antimicrobials, whereas in the third and fourth editions the largest section was dedicated to drugs acting on the central nervous system. In fact, the section entitled *Antiseptics, disinfectants and drugs used in the chemotherapy of infectious diseases* in the first two editions was transformed into two sections in the later editions to deal separately with diseases caused by parasites and those caused by microbes.

Our second analysis focused on the organization of information about antimicrobials in the textbook. The principal section on these compounds comprised practically the same number of chapters in all four editions (12 in the first two editions and 11 in the third and fourth editions). The section labeled *Heavy metals* in the first two editions, mainly about arsenicals, lost importance in the third edition, whereas the section *Locally acting drugs* was included in all four editions.

As would be expected, the most important antimicrobials that appeared during the first half of the twentieth century were perfectly reflected in the different editions of the textbook. Paul Ehrlich's synthesis of arsphenamine (Salvarsan®) in 1907, which proved its efficacy against syphilis, is considered the birth of chemotherapy [9]. Until this breakthrough, the measures used in attempts to mitigate infections had been based exclusively on the empirical use of medicinal plants [10]. This past tradition was reflected in the inclusion in the first edition of quinine for the treatment of malaria and of chaulmoogra oil for leprosy. Arsphenamine and its later variant, neoarsphenamine, were the treatment of choice for syphilis until penicillin was commercialized during World War II [11, 12], as is also reflected in the first two editions of the textbook. Although the arsenicals are mentioned in the third edition, the detailed description that appeared in the first two editions is lacking.

As is also reflected in this study, the sulfonamides were the second major breakthrough in the treatment of infection. The first sulfonamide (sulfachrysoidine, Prontosil®), introduced thanks to the perspicacity of Gerhard Domagk [12], was the first safe, wide-spectrum antibiotic, and it played a key role in the treatment of infections in World War II [13]. Interestingly Fournau's group later demonstrated that sulfachrysoidine was in fact a prodrug that must be converted into the true active antibacterial sulfanilamide to be efficacious [1, 3]. Likewise, the importance of the sulfonamides in the pharmacological treatment of infections is reflected in all four editions of the textbook, although their role diminished with the discovery of antibiotics. These first sulfonamides led to the development of the first synthetic drugs for leprosy, diaminodiphenylsulfone (Dapsone®) and glucosulfone sodium (Promin®) [10], as is reflected in the second edition. Moreover, the modification of the chemical structure of the sulfonamides eventually led to the discovery of many compounds that would prove efficacious in a wide variety of areas, including the antidiuretics, oral antidiabetics, and antiepileptics [3].

After the first revolution in antibiotherapy, represented by the sulfonamides, a second revolution started when Alexander Fleming identified penicillin in 1928 and Florey and Chain demonstrated its efficacy in the 1940 [10]. Penicillin was an antibacterial compound with fewer side effects, and it proved effective against both syphilis and infections resistant to the sulfonamides [10, 12-14]. The second edition of the textbook reflects the way penicillin gradually replaced the sulfonamides and came to be recognized as one of the greatest medical discoveries of the twentieth century [12-14].

The second edition also incorporated a drug that was efficacious against tuberculosis, streptomycin, obtained by Waksman's research team. Waksman set up a system of identifying and isolating antibiotics that enabled him to obtain other antimicrobials [3, 14], and it was Waksman who coined the term antibiotic to refer to the substances produced by microorganisms that had the ability to kill bacteria [14]. Streptomycin was also important because it was the first drug to be tested in a randomized clinical trial; designed by Austin Bradford Hill and carried out by the Medical Research Council of the United Kingdom, this new approach to drug testing is widely acknowledged as a breakthrough in the clinical evaluation of drugs [3]. The antituberculosis drugs streptomycin and isoniazid appeared in the second edition, ethambutol in the third edition, and rifampicin in the fourth.

Also noteworthy in the third edition was the irruption of antifungals like nystatin, amphotericin, and griseofulvin; another antifungal, tolnaftate, was included in the fourth edition. As far as antivirals are concerned,

the second edition mentions “virucides” and discusses the use of antibacterial drugs for this purpose; however, actual antiviral compounds do not appear until the fourth edition, which includes idoxuridine, amantadine, and cytarabine. Interestingly, idoxuridine is mentioned in the third edition as a treatment for herpes simplex, but is not defined as an antiviral until the fourth edition.

This study provides an overview of the key advances in the history of the first antimicrobials and the way they are reflected in the different editions of the textbook. Nevertheless, to analyze the specific importance of each of the drugs, a much more detailed analysis that is beyond the scope of this study would be necessary. Furthermore, our analysis considered the main therapeutic use for each compound, and it bears reminding that in practice all antimicrobials have been used for multiple indications. Likewise, in this study we did not analyze all the drugs used for each indication.

Conclusion

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics is an excellent source in which to observe the evolution in the field of pharmacology as a result of the discovery and use of new, more efficient drugs capable of combating diseases considered incurable until their introduction. Chemotherapy began with the synthesis of arsphenamine and the introduction of the sulfonamides, flourished with the appearance of the first antibiotics like penicillin and streptomycin, and came into maturity with the discovery of the first antifungals and antivirals, each stage of which marked a turning point in the treatment of infections.

Acknowledgments: The authors thank Dr. Sergio Erill for his suggestions and critical review of the final manuscript and John Giba for translating the original text into English.

References

1. Sneader W. *Drug Discovery. A History*. Chichester: John Wiley & Sons; 2006.
2. Ravina E. *The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2011.
3. Erill S. Pharmacology today. In: Gracia D, Albarracín A, Arquiola E, Erill S, Montiel L, Peset J, Lain-Entralgo P, editors. *History of medicament*. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A.; 1995. p. 187-201.
4. Serés E, Bosch F. Early days of a new chemotherapeutic drug. *J Chemother*. 2010;2(6):39.
5. Serés E, Bosch F. [The magic bullet in the press]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):320-2. doi: 10.1016/j.eimc.2010.09.015. Spanish
6. Serés E, Bosch F. Impact of Paul Ehrlich's discoveries as reported by The New York Times. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;66(Supp.1):S119.
7. Goodman L, Gilman, A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1st - 4th ed. New York: The Macmillan Company; 1941, 1956, 1965, 1970.
8. Thomson-Reuters Integrity [Internet]. Philadelphia: [cited 2012 July 9]. Available from: <https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlxsl/>.
9. Bosch F, Rosich L. The Contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology: A Tribute on the Occasion of the Centenary of His Nobel Prize. *Pharmacology*. 2008;82:171-9. doi: 10.1159/000149583.
10. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. The changing face of chemotherapy. *Postgrad Med J*. 1988;64:552-8. doi: 10.1136/pgmj.64.753.552.
11. Heynick F. The original "magic bullet" is 100 years old. *Br J Psychiatry*. 2009;195(5):456. doi: 10.1192/bjp.195.5.456.
12. Maruta H. From chemotherapy to signal therapy (1909-2009): A century pioneered by Paul Ehrlich. *Drug Discov Ther*. 2009;3(2):37-40.
13. Davenport D. The war against bacteria: how were sulphonamide drugs used by Britain during World War II? *Med Humanities*. 2012;38:55-8. doi: 10.1136/medhum-2011-010024.
14. Bush K. The coming of age of antibiotics: discovery and therapeutic value. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1213:1-4. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05872.x.

Table 1. Characteristics of main antimicrobial agents introduced between 1910 and 1970.

Drug	Origin	Year launched	Use	G&G Edition ¹
Arsphenamine	Synthetic	1910	Syphilis	1 st
Emetine	Natural	1912	Amebiasis	
Sulfanilamide	Synthetic	1937	Bacterial infections	
Promin®	Synthetic	1941	Tuberculosis	2 nd
Penicillin	Natural	1942	Bacterial infections	
Streptomycin	Natural	1943	Tuberculosis	
Dapsone®	Synthetic	1943	Leprosy	
Chloramphenicol	Natural	1947	Bacterial infections	
Chloroquine	Synthetic	1949	Malaria	
Piperazine	Synthetic	1951	Helminthiasis	
Erythromycin	Natural	1952	Bacterial infections	
Tetracycline	Synthetic	1952	Bacterial infections	
Isoniazid	Synthetic	1952	Tuberculosis	
Neomycin	Natural	1953 ³	Bacterial infections	
Nystatin	Natural	1954	Fungal infections	
Vancomycin	Natural	1955	Bacterial infections	
Tetracycline	Synthetic	1956	Bacterial infections	
Amphotericin B	Natural	1958	Fungal infections	
Griseofulvin	Natural	1959	Fungal infections	
Metronidazole	Synthetic	1960	Protozoal infections	
Ampicillin	Synthetic ²	1961	Bacterial infections	
Ethambutol	Synthetic	1962	Tuberculosis	
Cephalosporin	Natural	1963	Bacterial infections	
Gentamicin	Natural	1964	Bacterial infections	
Idoxuridine	Synthetic	1959 ⁴	Viral infections	4 th
Tolnaftate	Synthetic	1962	Fungal infections	
Amantadine	Synthetic	1964	Viral infections	
Rifampicin	Synthetic ²	1967	Tuberculosis	
Cytarabine	Synthetic	1969	Viral infections	

¹G&G Edition: corresponding to the edition of the textbook *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1st (1941), 2nd (1956), 3rd (1965) and 4th (1970) in which the antimicrobial first appeared. ²These agents should be considered semi-synthetic. ³Neomycin was the second aminoglycoside drug (after streptomycin) introduced in therapeutics. It was isolated in 1949 and commercialized between 1953 and 1958; ⁴IDU or idoxuridine was included in the 3rd edition as a treatment for keratoconjunctivitis (due to herpes simplex), but was not yet clearly defined as antiviral.

Bosch F, Serés E. From scientific advances to public health action: the crucial role of science dissemination. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:1-2.

From scientific advances to public health action: the crucial role of science dissemination

Fèlix Bosch,^{1,2} Elisabet Serés¹

It is widely accepted that dissemination of research results has received little attention in biomedical journals, and, clearly, a scientific discovery is worthless if not communicated. The method, for example, of isolating insulin developed by Eugène Grey and kept hidden for almost 20 years is noteworthy. In 1905 Grey injected gelatine into the pancreatic duct and waited for the pancreas to degenerate before preparing an extract.¹ The concept was the same as that of Banting and Best. Had Grey published his results instead of depositing them in a sealed packet at the French Society of Biology until after the work of Banting and Best was published,² the treatment of diabetes might have been advanced by a quarter of a century.

Pharmacology offers many examples of the role of science dissemination, in specialty journals and in the lay press, in the development and adoption of new drugs and on the limitations imposed on their use by notorious public health decisions. An appropriate example is that of arsphenamine—a drug, widely known as Salvarsan, which was developed by Ehrlich in 1910.³ This development was possible because Schaudinn and Hoffmann proved, in 1905, that *Treponema pallidum* was the causative agent of syphilis.⁴ Arsphenamine deserved its description as a ‘magic bullet’ because it was the first active remedy against the scourge of syphilis. It is not surprising that in 1911 an article in *JAMA*⁵ claimed that ‘Salvarsan is not simply an additional remedy for syphilis; it marks an epoch in medicine’ and that the *New York Times* published 10 articles on this drug in 1910 alone.⁶ The early history of arsphenamine and its derivative nearsphenamine also illustrates the influence of non-medical factors on the dissemination of a scientific discovery. For example, the political climate in the days before World War I led to strong denials of the worth of these drugs in the French and British media. However, the

values and limitations of these drugs became widely accepted, and by the publication of the first edition of Goodman and Gilman’s ‘The Pharmacological Basis of Therapeutics’ in 1940 their role in the treatment of syphilis had been clearly established.

The use of poisonous gases in World War II also played an important role in another scientific discovery and in hindering its diffusion. In 1919 Krumbhaar and Krumbhaar⁷ reported that ‘Yellow cross or mustard gas exerts on the bone marrow a direct toxic action, which, by depleting the leucocytes of the circulation, has an important bearing on the inability to resist secondary infection’. These observations, as well as the results of experimental animal studies, led in 1942 to the first clinical trial of a mustard gas derivative (a ‘nitrogen mustard’) for the treatment of lymphomas. Unfortunately, the results could not be published until much later because nitrogen mustards were military classified products.⁸

The path from scientific discovery to public health benefits is often not easy and it is worth considering some of the possible obstacles. Here, the role of scientific journals cannot be ignored. It is shocking to realise that although spirochaetes had been observed in 1940 in the gastric mucosa in autopsies of patients with ulcers,⁹ Warren and Marshall faced serious difficulties in publishing their results on the relationship between *Helicobacter pylori* and duodenal ulcers, because the bacterial theory of ulcers was viewed as preposterous. One wonders whether the acceptance of their letter to *The Lancet* in 1983¹⁰ was ultimately due to the idiosyncrasy of editorial decisions in this journal at that time. One also wonders why it was not until 1990 that eradication of *Helicobacter pylori* was fully accepted as a cure for duodenal ulcers.¹¹

Researchers may also play a part in the distortion of scientific communication. A review by Stather¹² examined the substantial impact of an article in the lay press about an American Heart Association conference report on the results of a retrospective, case-control

study that suggested that treatment of hypertension with calcium antagonists was associated with a 60% increase in the risk of myocardial infarction. It is not a minor issue that these results were presented at a press conference at that meeting, during which reporters were told that the study was funded by the University of Washington whereas the funding had come from a pharmaceutical company (which did not market any calcium antagonist).

The positive and negative contributions of the lay press in the dissemination of scientific knowledge have long been discussed. An example of the former is a *New York Times* article about the putative benefits of some anti-angiogenesis drugs in cancer, which led to a subsequent case study.¹³ Some scientists are irritated by, and even despise, science journalists¹⁴ but one should remember that some reporters have made major contributions to public health. One such contribution is the crusade by Brian Deer, in the *Sunday Times*, to expose fraud in the case against the measles, mumps and rubella (MMR) vaccine.¹⁵ An article in *The Lancet* (later retracted by the journal) linking MMR vaccines and autism had longstanding negative consequences affecting the attitude of parents towards the recommended vaccination programme. However, thanks largely to Deer’s work, this link was shown to be false and thus he made a major contribution to both science and society.

We can see that communication in science has a crucial role in the path from scientific advances to public health action and, clearly, the roles of the different participants in the process should be taken into account. It is not uncommon to discover distortions in manuscripts (for example, by referring only to relative risks and ignoring absolute values)¹⁶ that may lead to wrong conclusions, and press releases from scientific journals are not always free from propaganda.¹⁷ Educated and responsible scientific journalism should be fostered and scientists can and should help in this regard. Furthermore, the lack of specific training for PhD students and health professionals in the skills of scientific communication surely deserves attention.

Acknowledgements We thank Professor Sergio Eril for his help in reviewing the manuscript.

Contributors Both authors planned, drafted and revised the final manuscript.

Competing interests None.

Provenance and peer review Commissioned; externally peer reviewed.

¹Esteve Foundation, Barcelona, Spain; ²Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Correspondence to Dr Fèlix Bosch, Esteve Foundation, Llobet i Vall-Llosera 2, Barcelona, Catalonia 08032, Spain; fbosch@esteve.org

Commentary



OPEN ACCESS



Open Access
Scan to access more
free content

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>



CrossMark

To cite Bosch F, Serés E. *J Epidemiol Community Health* 2015;**69**:1–2.

Published Online First 20 June 2014

J Epidemiol Community Health 2015;**69**:1–2.
doi:10.1136/jech-2014-203851

REFERENCES

- 1 Henderson JR. Who discovered insulin? *Guy's Hosp Gaz* 1971;**85**:315–8.
- 2 Banting FG, Best CH. The internal secretions of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;**7**:465–80.
- 3 Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology. A tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology* 2008;**82**:171–9.
- 4 Schaudinn F, Hoffmann E. Vorläutabler Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. *Arch Kaiserlich Gesundheitsamt* 1905;**22**:527–34.
- 5 Meltzer SJ. The present status of therapeutics and the significance of Salvarsan. *JAMA* 1911;**23**:1907–13.
- 6 Serés E, Bosch F. Early days of a new chemotherapeutic drug. *J Chemother* 2010;**22**:39.
- 7 Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning: changes produced in the bone marrow of fatal cases. *J Med Res* 1919;**40**:497–508.
- 8 Gilman A, Phillips FS. The biological actions and therapeutic applications of the β -chloroethylamines and sulphides. *Science* 1946;**103**:409–15.
- 9 Freedberg AS, Baron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Digest Dis* 1940;**7**:443–5.
- 10 Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;**1**:1273–5.
- 11 Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;**335**:1233–5.
- 12 Stather R. Learning from controversies in pharmacoeconomics. *Reactions Weekly* 1998;**722**:3–4.
- 13 Coopera CP, Yukimurab D. Science writers' reactions to a medical "breakthrough" story. *Soc Sci Med* 2002;**54**:1887–96.
- 14 Nelkin D. *Selling Science*. New York: WH Freeman and Co, 1987.
- 15 Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. *BMJ* 2011;**342**:77–82.
- 16 Casino G. Producers, communicators and consumers of 'risk'. *J Epidemiol Community Health* 2010;**64**:940.
- 17 Woloshin S, Schwartz LM. Press releases: translating research into news. *JAMA* 2002;**287**:2856–8.

Serés E, Gallego E, Bitlloch C, Bosch F. The social impact of the discovery and availability of arsphenamine in the early twentieth century. *Int J Antimicrob Agents*. 2017. *Submitted*

*Version submitted, in May 2nd 2017, to the **International Journal of Antimicrobial Agents***

THE SOCIAL IMPACT OF THE DISCOVERY AND AVAILABILITY OF ARSPHENAMINE IN THE EARLY TWENTIETH CENTURY

Elisabet Serés¹, Ester Gallego¹, Cristina Bitlloch¹, Fèlix Bosch^{1,2}

¹Esteve Foundation (Barcelona, Spain)

²Faculty of Health and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra (Barcelona, Catalonia, Spain)

Corresponding author:

Elisabet Serés (eseres@esteve.org)

Phone: +34 934335320

Address:

Esteve Foundation

Llobet i Vall-Llosera, 2

E-08032 Barcelona, Catalonia

Spain

Funding: No funding sources

Competing interests: None declared

Ethical approval: Not required

Word count:

- All manuscript: 3701 words (< 4000) (excluding tables, figures, legends and references)
- Abstract: 245 words (< 250)

Number of references:

- 21 references (< 30)

ABSTRACT

The first synthesized antimicrobial, arsphenamine (Salvarsan), was one of the most important pharmacological advances of the early twentieth century. This study quantitatively and qualitatively analyzes the dissemination of information about this drug in newspapers and books targeting the general public.

We searched the online databases of the New York Times (NYT), the Times of London (TTL), and La Vanguardia (LVG) for articles published between 1908 and 1949. We evaluated 165 articles quantitatively and 28 (16.7%) of these with the Index of Scientific Quality (ISQ). We also analyzed 253 books about arsphenamine published between 1911 and 2016.

Most newspaper articles about arsphenamine (n=111; 70%) were published between 1910 and 1914, with peaks in 1910 (n=16 NYT), in 1912 (n= 17 NYT and n=12 LVG), and in 1913 (n=12 TTL). Aspects covered were predominantly classified as “general information” (33.1%) or “pharmacology” (22.7%) and within “pharmacology” as “clinical studies” (25.5%), “adverse reactions” (20.9%), or “route/form of administration” (20.0%). The most informative articles had a mean ISQ score of 23.2 (SD=4.0, range 13-30; normalized mean 57.8 of 100). Of the books, 67 (26.5%) mentioned the impact of arsphenamine on the treatment of syphilis and public opinion.

Information about the discovery, commercialization, and use of arsphenamine was widely disseminated in newspapers and books, and the quality of the reports was acceptable. As one of the first key scientific advances in the early twentieth century, the discovery and use of arsphenamine had an important impact on the society of the day.

HIGHLIGHTS

- Information about commercialization, and use of arsphenamine was widely disseminated in newspapers and books.
- The scientific quality of the newspaper articles was acceptable, although no data are available to compare this quality with articles about other drugs.
- As one of the first key scientific advances in the early twentieth century, the discovery and use of arsphenamine had an important impact on the society of the day.

KEYWORDS

Arsenicals; Arsphenamine; Chemotherapy; Dyes; History; Mass media; Paul Ehrlich; Scientific dissemination; Syphilis

1. Introduction

The first half of the twentieth century saw great advances in pharmacology in general and in antimicrobials in particular [1,2]. The first antimicrobial compound obtained through chemical synthesis was arsphenamine, which proved to be efficacious in the treatment of syphilis, despite its high toxicity [3,4].

Paul Ehrlich synthesized arsphenamine in 1907, naming the drug compound 606 [5]. In 1910, he presented the first data related to its efficacy at a medical congress in Wiesbaden, Germany [6]. In the two following years, with the aim of confirming its clinical efficacy, Ehrlich gave out more than 65,000 doses of arsphenamine free of charge [4]. In 1912, arsphenamine was commercialized as Salvarsan®; two years later, Neosalvarsan®, a more effective and somewhat less toxic derivative, became available [3,7].

Arsphenamine and its derivatives represent a critical juncture in medical treatment and a milestone in the history of the research and development of new drugs. Paul Ehrlich's groundbreaking work in validating the efficacy of each compound synthesized through the systematic use of experimental animal models is why he is considered the founder of chemotherapy [3,8,9]. Apart from his work in pharmacology, Ehrlich's contributions to the field of immunology earned him the Nobel Prize for Physiology or Medicine in 1908 [3].

The scientific literature provides ample details about the repercussions of the discovery of arsphenamine from the medical and scientific viewpoints [3,10]; however, to our knowledge, no studies have focused on the dissemination of this discovery among the general public and the social impact of arsphenamine in the early twentieth century.

The present study aims to quantitatively and qualitatively analyze the dissemination of the discovery and commercialization of arsphenamine in the written press in the early twentieth century as well as the information transmitted through books.

2. Methods

The analysis of information about arsphenamine published in the press consisted of a search for relevant articles in three newspapers, followed by the qualitative and quantitative analysis of the contents of the articles retrieved. The search strategy and methods of analysis are described here below. Figure 1 summarizes the main steps in the study.

2.1. Newspapers, period analyzed, and search strategy

We searched the online archives of three newspapers published in three countries: the New York Times (NYT) from the United States of America, the Times of London (TTL) from the United Kingdom, and La Vanguardia (LVG) from Spain. The TTL archive only includes articles published Monday through Saturday. The search covered the period from 1908 (the discovery of arsphenamine) through 1949 (a few years after the discovery of penicillin).

We searched for the key terms Ehrlich and Salvarsan, separately, together, or in combination with other key terms in function of the newspaper and language of publication. In the NYT and TTL, we searched for the terms 606, 914 (equivalent to compound 606 – Salvarsan - and compound 914 - Neosalvarsan), magic bullet, and remedy; in LVG (in Spanish), the terms Ehrlich and Salvarsan were combined with the words Neosalvarsan, Neo-

spiro (commercial name for arsphenamine in Spain), 606, 914, sífilis, avariosis, and lúes (syphilis and synonyms for syphilis in Spanish).

Additionally, to capture information related to the homage to Paul Ehrlich on the 100th anniversary of his death in 1915, we conducted a wider search including books published between 1915 and 2016 with combinations of the key terms Ehrlich, dead, death, and Nobel [11].

2.2. Selection criteria for newspaper records

The search described above yielded a total of 1235 records in the three databases consulted. These records consisted mainly of headlines, accompanied in some cases by the first few lines of the articles. Figure 1 provides details about the number of records obtained from each newspaper archive in each phase of the study.

Taking into account the particularities of each database, we first screened the records to select only those that clearly included the following: Paul Ehrlich, Salvarsan or Neosalvarsan, compound 606 or 914, and references to medical advances or Paul Ehrlich's Nobel Prize. Records referring to other authors named Ehrlich or to other discoveries by Paul Ehrlich not directly related to arsphenamine were excluded. After the first screening, the complete articles from the 279 (22.6%) remaining records were downloaded from the archives. Figure 1 shows the distribution of these articles among the three newspapers. A second screening excluded advertisements and index pages of newspapers, because the information about arsphenamine or its discoverer contained therein was not considered relevant. After the second screening, the 165 (59.1% of those remaining after the first screening) remaining records were analyzed quantitatively, and then 28 (17.0%) of these were analyzed qualitatively (Fig. 1).

2.3. Quantitative analysis of all newspaper records

Of the 165 records analyzed quantitatively, 73 came from NYT, 48 from TTL, and 44 from LVG. We used a spreadsheet to create a table to classify these articles in 10 descriptive columns: an identification number for each article, the newspaper where it was published, date of publication, headline and subheadline, type of article (letter to the editor, news article, commentary, editorial), day of the week when it was published, number of words, section of the newspaper, byline, and image. We summarized each article after reading it thoroughly and then classified it into seven main categories (general records, syphilis, pharmacology, economical aspects, regulatory aspects, criticisms, and others); articles related to pharmacology were further classified into seven subcategories (chemical synthesis, preclinical studies, clinical studies, route or form of administration, adverse reactions, post-marketing efficacy, and miscellaneous). A single record could be classified in more than one category.

2.4. Qualitative analysis of selected informative newspaper records

To assess the scientific quality of the information about arsphenamine published in the three newspapers, a third screening selected the articles that we considered the most informative about arsphenamine because they had a broader scope, containing information about various aspects of the drug, and were clearly oriented toward informing the general public about scientific issues (Fig. 1). We then analyzed the 28 (17.0%) articles remaining after this third screening (12 from NYT, 11 from TTL, and 5 from LVG) for the scientific quality of the information they contained about arsphenamine using the Index of Scientific Quality (ISQ) described by Oxman et al. [12], which is considered the most thorough and validated method of assessing the scientific quality of health-related news [13]. The ISQ was computed from independent evaluations of each of the 28 articles by each of the four authors (ES, EG, CB, FB). The eight parameters in the

index were scored on a five-point Likert scale (1=min, 5=max). The ISQ for each article represents the sum of the scores for the first seven parameters: applicability, opinions vs. facts, validity, magnitude, precision, consistency, and consequences. The eighth parameter, overall quality, is a totally subjective assessment of the general quality of the article. Thus, the possible range of values for the ISQ of each article was 7 to 35. For each newspaper we calculated the overall mean ISQ and the mean score for each of the eight items in the index. These data are presented as means, standard deviations (SD), and ranges. Finally, to compare the ISQ scores on a more rational scale, score were normalized (normalized ISQ, ISQn) to a scale from 0 to 100 using the following equation:

$$\begin{aligned}
 & \text{ISQn score} \\
 &= \frac{\text{ISQ score (sum of the 7 item scores)} - \text{Min possible ISQ score (7 points)}}{\text{Max possible ISQ score (35 points)} - \text{Min possible ISQ score (7 points)}} \\
 & \times 100
 \end{aligned}$$

2.5. Additional sources of information about arsphenamine: published books

To complete the information about the social repercussions of arsphenamine, we searched online databases (Google Books, The International Standard Book Number (ISBN) database, Europeana, The National Library of Medicine, The British Library, Biblioteca Nacional de España, la Biblioteca Virtual de Prensa Histórica, and Patrimonio Bibliográfico de España) for books published between 1911 and 2016 containing references to this drug. Searching for arsphenamine, Paul Ehrlich, society, Salvarsan, and syphilis (or their Spanish equivalents) alone or combined yielded a total of 3601 records. From these, we selected and analyzed those corresponding to books accessible online with references to arsphenamine in their titles or descriptions, reducing the number to 1608 (44.6%). After reading these books, we selected 253 (15.7%) books that contained detailed information about the impact of the

treatment of syphilis with arsphenamine on society in the first half of the twentieth century. We created a spreadsheet with the general characteristics of each book (title, origin, author, year of publication, and a brief summary of its contents); books were classified into four categories in function of the information covered: arsphenamine, syphilis, Nobel Prize, and others.

2.6. Descriptive and statistical analysis of data

Data were compiled in spreadsheet databases (Microsoft® Excel® v.15.0.4569.1506) and analyzed by means of descriptive statistics. The descriptive data were analyzed as sums and percentages in function of the parameters evaluated. To compare differences between newspapers, we used one-way ANOVA or one-way ANOVA on ranks when data failed the normality test. Significance was set at $p < 0.05$ for all tests. All statistical analyses were performed with SigmaPlot v. 11.0 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA).

3. Results

3.1. Quantitative analysis of all newspaper records

A total of 165 records (73 (44.2%) from NYT, 48 (29.1%) from TTL, and 44 (26.7%) from LVG) were analyzed quantitatively. Figure 2 shows the chronological distribution of the records analyzed from each newspaper. Most ($n=111$, 67.3%) records were published between 1910 and 1914; of these 55 (49.5%) were published in NYT, 30 (27.0%) in TTL, and 26 (23.4%) in LVG. The chronological distribution of records from NYT showed two peaks (16 records in 1910 and 17 in 1912), whereas the distribution of TTL and LVG records showed a single peak (TTL 12 in 1913 and LVG 12 in 1912).

Table 1 summarizes the main characteristics of the 165 records taken all together and broken down by the newspaper where they were published. Standard news articles predominated over letters to the editor and editorials, accounting for 90.9% of the records. The overall mean length of the articles was 891 words, although mean length varied widely with the newspaper (NYT=1082 words; TTL=1067; LVG=382). Bylines were present in 43 (26.1%) records; most authors with bylines were physicians (n=22, 51.2%). Only 7 (4.2%) of the records were accompanied by an image; nearly all of these were from NYT (n=6). The distribution of the records among the days of the week was homogeneous, except for Sunday, when the number of records doubled owing to the weight of NYT.

Table 2 shows the classification of the records into categories and subcategories. The categories with the most records were general information (33.1%) and pharmacology (22.7%). The articles in the general information category included very brief mentions of medical and/or scientific aspects of arsphenamine. Criticisms of the use of (n=18) are also reflected in the articles. The pharmacological subcategories with the most records were clinical studies (25.5%), adverse reactions (20.9%), and route or form of administration (20.0%).

3.2. Qualitative analysis of selected informative records

A total of 28 (17.0% of 165) records were considered most informative about arsphenamine; 12 (42.9%) came from NYT, 11 (39.3%) from TTL, and 5 (17.8%) from LVG (Table 3). The overall mean ISQ score was 23.2 (SD 4.0); NYT had the highest mean ISQ score (24.3, SD 2.9). After values were normalized to a scale from 0 to 100, the overall mean of 28 records corresponded to a score of 57.8. Differences between mean ISQ scores among the three newspapers were not statistically significant.

Of the seven parameters from which the ISQ was calculated, opinions vs facts had the highest score (mean=4.0, SD 1.0), both overall and for each of the three newspapers, and precision had the lowest score (mean=2.5, SD 1.2), both overall and for each of the three newspapers (Table 3). Differences in mean scores for the different ISQ parameters among newspapers were significant only for precision ($p<0.05$) and consequences ($p<0.01$) (Fig. 3).

3.3. Additional sources of information about arsphenamine repercussion

A total of 253 books were found that contained detailed information about arsphenamine, Paul Ehrlich's Nobel Prize, and syphilis during the first half of the twentieth century (Table 4); 67 (26.5%) of these provided details about the impact of arsphenamine on the treatment of syphilis and on public opinion about syphilis during the first half of the twentieth century.

4. Discussion

Biomedical journals have not always paid sufficient attention to the dissemination of research results to the general public [14], and a scientific discovery as important as arsphenamine deserves special attention. This present study shows that the availability and use of arsphenamine were widely reported in the three newspapers analyzed. Many reports were published between 1910 and 1914, and these reports dealt with very diverse aspects of the drug. The quality of the reporting was generally acceptable, and the interest shown in the written press is also reflected in a large number of books about the subject.

Not only was Salvarsan a treatment for syphilis, it also was a milestone marking the beginning of a new era in medicine and drug development [14]. The initial history of arsphenamine and its derivative neoarsphenamine illustrates the influence of nonmedical factors on the dissemination of a discovery. For example, the political climate prior to the First World War resulted in strong criticism of these drugs by the French and British [14]. The benefits and limitations of arsphenamine were noted in the first edition of Goodman and Gilman's 1940 pharmacology reference book at a time when only two other antimicrobials with demonstrated efficacy were available: emetine and sulfanilamide [15].

The articles selected for this study were published in the period starting with Ehrlich's synthesis of arsphenamine in 1908 and finishing with Florey and Chain's demonstration of the efficacy of penicillin in 1940 and the first decade of its clinical use until 1950. First the sulfonamides and later penicillin would upstage arsphenamine and come to overshadow the importance of its discovery and use against syphilis [16]. Penicillin and subsequent antibiotics provided simpler, more efficacious treatment, so the use of arsphenamine and dye derivatives such as the sulfonamides declined from the 1940s [17].

Our study shows that the synthesis of arsphenamine in 1908 was not widely reported in the general press. Curiously, this discovery coincided with Paul Ehrlich being awarded the Nobel Prize in 1908 for his contributions to the field of immunology, which has led some authors to erroneously attribute the award to the discovery of arsphenamine [18]. The point in time where the number of articles published about arsphenamine peaked was staggered among the three newspapers analyzed; although one might assume that they would coincide with the historical moments of its discovery and its commercialization, this was not the case. Whereas newspapers did report the discovery of arsphenamine and the first clinical studies of the drug in 1910, the peak observed in 1912 was not related to its commercialization but rather to the first clinical studies of Neosalvarsan.

Similarly, in 1913 reporting about Salvarsan in the United States focused on criticizing the use of the profits derived from its sale and on attempts to use the drug to fight infections other than syphilis, where reporting in the United Kingdom was more related to the participation of Paul Ehrlich and his colleagues during the International Congress of Medicine held in London that year. Likewise, Ehrlich's death in 1915 generated little interest in the written press of the day.

Regarding the characteristics of the articles published, two aspects are surprising. First, most articles accompanied by bylines were written by physicians, whereas nowadays, most articles about health and science are written by journalists [19]. Second, very few articles were accompanied by images or diagrams, whereas nowadays graphic support for health and scientific articles is very common [19].

A large proportion of the articles reported general information about arsphenamine; those that dealt with pharmacological aspects mainly referred to clinical studies, adverse reactions, and the presentations and routes of administration of the drug. To our knowledge, no similar studies have been done about reports of other pharmacological developments introduced in the twentieth century, but presumably they would deal with aspects similar to those that would interest the general public about a product like arsphenamine. Regarding general aspects, most articles mention the use or availability of arsphenamine only briefly, reflecting a desire to transmit any new information about arsphenamine or its derivatives, regardless of how brief that information might be. Regarding clinical studies, it is logical that they would raise expectations since they promised a possible treatment for a disease like syphilis for which no efficacious treatments were available. On the other hand, Salvarsan injections caused such irritation at the injection site that when this was improved with the introduction of Neosalvarsan [3] it also led to debate in the written press. The need to improve the type of presentation and route

of administration generated scientific discussion [20], so it is not surprising that this interest was also transferred to the general population through the press. The introduction of arsphenamine was not without controversy, as would be expected with the introduction of any new drug [11].

The Oxman index was used to analyze the scientific quality of the selected articles. In an earlier, pilot study, we concluded that this was the most appropriate index for this task [13]. The mean ISQ score for the articles considered most informative was acceptable, although the articles analyzed were selected using subjective criteria. A selection of articles from the lay press might be expected to have much lower ISQ scores, since this index was designed to be used with articles from scientific journals. Our findings can be used as a reference for later analyses considering the reporting of other new drugs.

The large number of books published about arsphenamine also attests to the high impact of its discovery at the beginning of the twentieth century. In 1940, a film was even made about Paul Ehrlich's life and the discovery of arsphenamine and its use in the early twentieth century [21], informing many about Paul Ehrlich's contributions to diverse areas of scientific knowledge.

Among the limitations of this study is that we focused on only three newspapers. Broadening the search to more newspapers in more countries would probably have led to more heterogeneous results; however, doing so would also have added considerable complexity to the analyses. Two international dailies published in English and one local daily published in Spanish provide an overview of the dissemination of information about arsphenamine in the general press. Another limitation is that we assessed the scientific quality of the reports with the ISQ, a very high benchmark designed for articles in scientific journals. Finally, our analysis of books published about arsphenamine as a complementary reflection of the social impact of the drug can only hope to provide a rough picture and does not

claim to be an exhaustive or deep analysis of the situation. Despite these limitations, this study paves the way to future analyses of the social impact of important advances in pharmacology, such as the development of arsphenamine and its key role as the predecessor of future antimicrobials.

In conclusion, this study allows us to affirm that information about the commercialization and use of arsphenamine was widely disseminated in the written press and in books. The quality of the reports was acceptable, although no data are available to compare it with the quality of reports about other new drugs. As one of the first key scientific advances in the twentieth century, arsphenamine had a considerable impact on the society of the day. This study can provide a reference for future studies analyzing the social impact of other pharmacological advances through the written press.

Acknowledgments

The authors thank Sergio Erill for his review of and suggestions for improving the manuscript. We also thank John Giba for reviewing and translating the original manuscript into English.

References

1. Sneader W. Drug discovery: a history. Wiley; 2005. 468 p.
2. Raviña Rubira E. The evolution of drug discovery: from traditional medicines to modern drugs. Weinheim, FRG: Wiley-VCH; 2011. 496 p.
3. Drews J. Paul Ehrlich: magister mundi. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2004 Sep [cited 2016 Oct 9];3(9):797–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15340389>
4. Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Mar 11 [cited 2016 Oct 9];350(11):1079–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014180>
5. Parascandola J. The theoretical basis of Paul Ehrlich's chemotherapy. *J Hist Med Allied Sci* [Internet]. 1981 Jan [cited 2016 Oct 9];36(1):19–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7009720>
6. Ehrlich P. Allgemeines über Chemotherapie. *Verhandlungen des 27. In Wiesbaden: Deutschen Kongresses fuer Innere Medizin*; 1910. p. 226–34.
7. Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology* [Internet]. 2008 [cited 2016 Oct 9];82(3):171–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18679046>
8. Forbes G, Forbes G. An historical note on chemotherapy of bacterial infections. *Am J Dis Child* [Internet]. 1970 Jan 1;119(1):6–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1970.02100050008003>
9. Morales P, Bosch F. Hechos históricos de las sulfamidas divulgados por la prensa: el caso de The New York Times. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(17):660–4.
10. Kaufmann SH. Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2008 May [cited 2016 Oct 9];7(5):373–373. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd2582>

11. Serés E, Bosch F. Salvarsan: Early days of a new chemotherapeutic drug. *J Chemother.* 2010;22(6):433.
12. Oxman A, Guyatt G, Cook D, Jaeschke R, Heddle N, Keller J. An index of scientific quality for health reports in the lay press. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1993 Sep [cited 2016 Oct 12];46(9):987–1001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8263584>
13. Serés E, Bitlloch C, Gallego E, Bosch F. Scientific quality of news published in the lay press about the discovery of the first synthetic chemotherapeutic drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(S1):161.
14. Bosch F, Serés E. From scientific advances to public health action: The crucial role of science dissemination. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(1).
15. Serés E, Farrés A, Aguilar M, Bosch F. Impact of the introduction of the first systemic chemotherapeutic agents in a major pharmacology textbook. In: Zarzuelo A, Jimenez R, editors. *Proceeding of the 6th European Congress of Pharmacology.* Granada: Medimond International Proceedings; 2012. p. 199–205.
16. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief History of Syphilis. *J Med Life.* 2014;7(1):4–10.
17. Wainwright M. In defence of “dye therapy”. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Oct 9];44(1):26–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795083>
18. Serés E, Bosch F. The magic bullet in the press | La bala mágica en la prensa. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(4).
19. Fernández Muerza Á. La información científica en la prensa de referencia: el caso español a partir de un análisis comparativo. *Zer.* 2005;19:205–32.
20. Ross J, Tomkins S. The British reception of Salvarsan. *J Hist Med Allied Sci* [Internet]. 1997 Oct [cited 2016 Oct 9];52(4):398–423. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9444923>
21. García-Sánchez JE, García E, Merino ML. Cien Años de la Bala Mágica del Dr. Ehrlich (1909-2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010;28(8):521–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097455>